

Акнекутан

Высокая эффективность

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

Меньшее число побочных эффектов

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

Большая доступность для пациентов

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



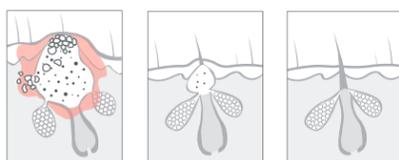
ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ № 5 / 2010

РОДВ Российское общество дерматовенерологов

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

№ 5
2010

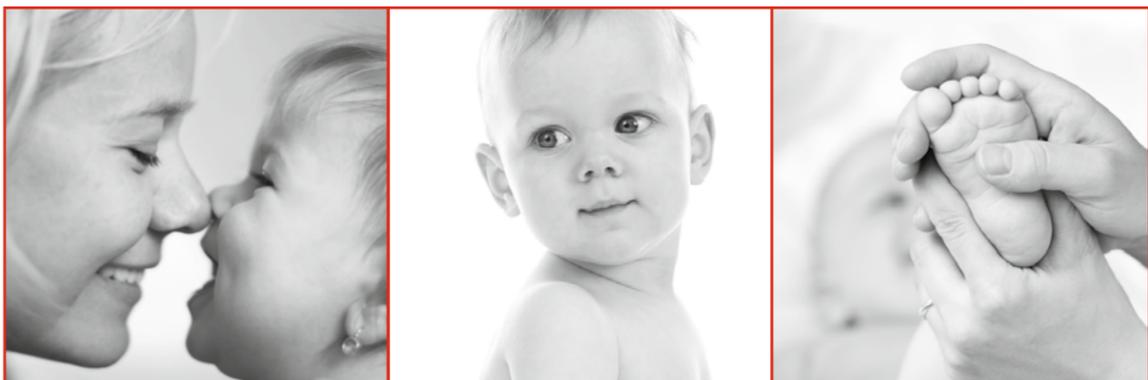


Акнекутан — эффективный препарат для лечения тяжелых и резистентных форм акне. Выписывается по рецепту врача.



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

*Новинство для чувствительной
и нежной кожи малышей!*



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

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



- | | | | | | | | | | |
|---|--|--|---|---|---|--|---|---|---|
| ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ | ⑩ |
| ТРИАКТИВНЫЕ
СРЕДСТВА | СПЕЦИАЛЬНЫЕ
СРЕДСТВА УХОДА | ЕЖЕДНЕВНОГО УХОДА | | ГОЛОВЫ И ВОЛОСАМИ | | СРЕДСТВА | | | |
| 1. Триаكتивный крем
2. Триаكتивная эмульсия
для купания | 3. Специальный крем
4. Специальная эмульсия
СРЕДСТВА ДЛЯ | 5. Крем
6. Эмульсия для тела
УХОД ЗА КОЖЕЙ | | 7. Увлажняющий шампунь
8. Эмульсия для сухой
кожи головы
ОЧИЩАЮЩИЕ | | 9. Кремовый гель
для умывания
10. Эмульсия для купания | | | |

КОСМЕТИКА ЭМОЛИУМ РЕКОМЕНДОВАНА ДЛЯ ДЕТЕЙ И НОВОРОЖДЕННЫХ.
ПРОДАЕТСЯ ТОЛЬКО В АПТЕКЕ.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: АО «НЕПЕНТЕС», УЛ. ГВЯЗДИСТА 69F, 01-651, ВАРШАВА, ПОЛЬША
WWW.EMOLIUM.RU

Лучшая фракционная лазерная технология в США
(приз ASLMS AMERICAN SOCIETY FOR LASER,
MEDICINE & SURGERY, Inc.)



Оборот лазерных anti-aging
процедур в США в 2007 году
составил 34 млн. долларов*

Оборот лазерных anti-aging
процедур в США в 2010 году
составит 239 млн. долларов*

Вспышка Affirm =
устранение морщин + глубокий лифтинг тканей =
мощное омоложение кожи

Реклама Товар сертифицирован



Affirm™

Единственная в мире технология одновременного применения Nd:YAG с длиной волны 1440 нм и 1320 нм в фракционном режиме (технология MultiPlex™, Combined Apex PulseM (CAP), которая дает глубокий прогрев тканей и точечную (фракционную) коагуляцию поверхностных слоев кожи.

* Исследования компании CYNOSURE (США)
** Xenon Pulsed Light (XPL) и Er:YAG - система дополнительного оснащения

CYNOSURE
Be transformed

Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 11, тел.: +7 (495) 741-70-87, e-mail: alo@martinex.ru
Адреса представительств и дистрибуторов компании на сайте www.martinex.ru

Мезотерапия • Контурная пластика • Пилинги • Аппаратная косметология • Лазеры
Биоревитализация • Космецевтика • Обучение специалистов индустрии красоты

MARTINEX



Учредители

Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Минздравсоцразвития России»



Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов»

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

5'2010

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 4 060 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 И МОДЕРНИЗАЦИЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А.А. КУБАНОВА, И.Н. ЛЕСНАЯ, А.А. КУБАНОВ, Л.Е. МЕЛЕХИНА,
М.А. КАСПИРОВИЧ

Анализ эпидемиологической ситуации и динамика
заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым
путем, и дерматозами на территории Российской
Федерации

4

Н.В. КУНГУРОВ, Ю.В. КЕНИКСФЕСТ, Н.В. ЗИЛЬБЕРБЕРГ, М.В. ПАЗИНА
Организационные аспекты оказания
специализированной помощи детям, больным
хроническими дерматозами

22

А.А. КУБАНОВА, И.Н. ЛЕСНАЯ, С.Г. ЧУБ

К вопросу о новом в специальности: организационные
и практические аспекты

29

Н.В. ФРИГО, И.Н. ЛЕСНАЯ, А.А. КУБАНОВ, С.В. РОТАНОВ,
Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, В.С. СОЛОМКА

Основные направления развития диагностических
технологий в дерматовенерологии

35

С.В. РОТАНОВ, Н.В. ФРИГО, А.А. КУБАНОВ, Е.Л. ВАСИЛЬЕВА

О качестве серологической диагностики сифилиса
в дерматовенерологических учреждениях Российской
Федерации

45

А.А. МАРТЫНОВ, А.А. КУБАНОВ, Ю.И. МАТУШЕВСКАЯ

Возможности и перспективы оказания
высокотехнологичной медицинской помощи больным
дерматовенерологического профиля

51

ИНФОРМАТИЗАЦИЯ
В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

А.А. КУБАНОВА, А.А. МАРТЫНОВ, И.Н. ЛЕСНАЯ, А.А. КУБАНОВ,
Е.В. ПИРОГОВА

Телекоммуникационные технологии на службе
дерматовенерологии

55

И.Н. ЛЕСНАЯ

Использование современных информационных систем
в мониторинге ресурсного обеспечения медицинских
организаций дерматовенерологического профиля
и контроле за заболеваемостью социально значимыми
инфекциями

59

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Н. ЛЕСНАЯ, В.С. СОЛОМКА, Н.В. ФРИГО, А.А. КУБАНОВ,
С.А. ПОЛЕВЩИКОВА, С.В. СИДОРЕНКО

Выбор препаратов для лечения гонококковой
инфекции на основании результатов мониторинга
антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*

65

И.Ю. ГОЛОУСЕНКО, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ

Лечение акне у женщин с различными формами
гиперандрогении

74

Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, Н.В. ФРИГО, С.В. РОТАНОВ, И.А. ВОЛКОВ,
В.А. ВОЛНУХИН, М.Б. ЖИЛОВА

Персонализированный подход к выбору терапии
больных псориазом с учетом результатов молекулярно-
генетических исследований

77

О.Р. КАТУНИНА, А.В. РЕЗАЙКИНА, О.И. КОЛЫХАЛОВА

Роль распознающих рецепторов в инициации иммунного
воспаления в коже больных псориазом

84

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.В. МОЛОЧКОВ, М.Г. КАРТАШОВА, А.А. ПРОКОФЬЕВ, Т.Е. СУХОВА,
В.А. МОЛОЧКОВ, М.А. КАПЛАН

Случай успешного применения фотодинамической
терапии в лечении проявлений саркомы Капоши
на половом члене

92

А.А. ХРЯНИН, О.В. РЕШЕТНИКОВ, М.П. КАНДРУШИНА

Многолетние тенденции в распространенности вируса
простого герпеса в популяции Сибири

96

ORGANIZATION AND MODERNIZATION
OF HEALTH CARE SYSTEM

A.A. KUBANOVA, I.N. LESNAYA, A.A. KUBANOV, L.YE. MELEKHINA,
M.A. KASPIROVICH

Analysis of the epidemiological situation and dynamics of
std and dermatosis morbidity in the territory of the russian
federation

N.V. KUNGUROV, YU.V. KENIKSFEST, N.V. ZILBERBERG

Organization of specialized aid to children suffering from
chronic dermatoses

A.A. KUBANOVA, I.N. LESNAYA, S.G. CHUB

Revisited new data in the specialty: organizational and
practical aspects

N.V. FRIGO, I.N. LESNAYA, A.A. KUBANOV, S.V. ROTANOV, L.F. ZNAMENSKAYA,
V.S. SOLOMKA

Major directions in the development of diagnostics
technologies in dermatovenerology

S.V. ROTANOV, N.V. FRIGO, A.A. KUBANOVA, YE.L. VASILYEVA

On quality of serological diagnostics of syphilis in
dermatovenerological institutions of the russian federation

A.A. MARTYNOV, A.A. KUBANOV, YU.I. MATUSHEVSKAYA

Potential and prospects of rendering high-end medical aid
to dermatovenerological patients

INFORMATION TECHNOLOGIES
IN HEALTH CARE

A.A. KUBANOVA, A.A. MARTYNOV, I.N. LESNAYA, A.A. KUBANOV,
YE.V. PIROGOVA

Telecommunications technologies used in
dermatovenerology

I.N. LESNAYA

Use of up-to-date information systems in the monitoring of
resources of medical institutions of the dermatovenerology
profile and control over the morbidity rate for socially
significant infections

SCIENTTIFIC RESEARCHES

I.N. LESNAYA, V.S. SOLOMKA, N.V. FRIGO, A.A. KUBANOV,
S.A. POLEVSHCHIKOVA, S.V. SIDORENKO

Selection of drugs for treatment of gonococcal infection
based on the results of the monitoring of *N. gonorrhoeae*
antibiotic resistance

I.YU. GOLOUSENKO, YU.N. PERLAMUTROV

Treatment of acne in women with various forms of
hyperandrogenism

L.F. ZNAMENSKAYA, N.V. FRIGO, S.V. ROGANOV, I.A. VOLKOV, V.A. VOLNUKHIN,
M.B. ZHILOVA

Personalized approach to the selection of therapy for
patients with psoriasis based on the results of molecular
and genetic tests

O.R. KATUNINA, A.V. REZAIKINA, O.I. KOLYKHALOVA

Role of recognizing receptors in the initiation of immune
inflammation in the skin of psoriasis patients

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

A.V. MOLOCHKOV, M.G. KARTASHOVA, A.A. PROKOFIYEV, T.YE. SUKHOVA,
V.A. MOLOCHKOV, M.A. KAPLAN

A case of successful application of the photodynamic
therapy for a patient with Kaposi's sarcoma of the penis

A.A. KHRYANIN, O.V. RESHETNIKOV, M.P. KANDRUSHINA

Long-term trends in the prevalence rate of the herpes
simplex virus in the Siberian population

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

А.А. КУБАНОВ, Г.Л. КАТУНИН, Н.В. КИТАЕВА, О.Р. КАТУНИНА, С.В. РОТАНОВ,
Т.В. НЕСТЕРОВА

Специфическое поражение коленного сустава
у больного сифилисом

103

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

А.В. САМЦОВ

Современные средства лечения акне

108

Н.Н. МУРАШКИН, А.М. ИВАНОВ, Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ, Т.А. КАМИЛОВА
Вопросы эффективности и безопасности применения
системных ретиноидов в терапии акне у подростков

112

А.Л. БАКУЛЕВ, Н.Н. МУРАШКИН

О роли топических глюкокортикостероидов в лечении
атопического дерматита у детей

118

А.Н. ХЛЕБНИКОВА

Клобетазола пропионат (Дермовейт) — новые
возможности в терапии дерматозов

124

Н.Д. ОДИНАЕВА, Г.В. ЯЦЫК

Сухость кожи у детей в период новорожденности
и методы ее коррекции косметическими средствами
линии «Эмолиум»

136

А.А. КУБАНОВ, Ф.И. ПЕТРОВСКИЙ

Оценка эффективности внедрения новой медицинской
технологии лечения хронических дерматозов,
основанной на применении активированного
пиритиона цинка

141

КОСМЕТОЛОГИЯ

А.А. КУБАНОВА, Н.П. МИХАЙЛОВА

Омоложение кожи с применением фракционного
фототермолиза (технология MultiPlex) в сочетании
с системой CAP

150

Я.А. ЮЦКОВСКАЯ, М.С. ТАРАСЕНКОВА

Практические аспекты коррекции локального
гипергидроза ботулиническим токсином типа А
(препаратом Диспорт®)

161

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ

260 лет Alma Mater отечественной сифилидологии

169

ЮБИЛЕИ

В.А. МОЛОЧКОВ

К 60-летию

177

К.А. КОНЮХОВА

К 60-летию

179

CASE STUDIES

A.A. KUBANOV, G.L. KATUNIN, N.V. KITAYEVA, O.R. KATUNINA, S.V. ROTANOV,
T.V. NESTEROVA

Specific lesion of the knee joint in a patient with syphilis

DRUG TREATMENT
IN DERMATOVENEROLOGY

A.V. SAMTSOV

Current drugs for treatment of acne vulgaris

N.N. MURASHKIN, A.M. IVANOV, D.V. ZASLAVSKY, T.A. KAMILOVA
Studies on effectiveness and safety of system retinoids use
in therapy of adolescent acne

A.L. BAKULEV, N.N. MURASHKIN

On the role of topical glucocorticosteroids in treatment of
atopic dermatitis in children

A.N. KHLBNIKOVA

Clobetasol propionate (Dermovate) gives new opportunities
in the treatment of dermatoses

N.D. ODINAYEVA, G.V. YATSYK

Skin dryness in newborns and methods of its correction with
the use of the Emolium series of cosmetic products

A.A. KUBANOV, F.I. PETROVSKY

Evaluation of the efficacy of introduction of a new medical
technology for treatment of chronic dermatoses based on
the application of activated zinc pyrithione

COSMETOLOGY

A.A. KUBANOVA, N.P. MIKHAILOVA

Skin rejuvenation with the use of fractional photothermolysis
(MultiPlex technology) in a combination with the
CAP system

Y.A. YUTSKOVSKAYA, M.S. TARASENKOVA

Practical aspects of correction of local hyperhidrosis with
the application of a botulinum toxin type A (Dysport®)

HISTORY OF MEDICINE

D.V. ZASLAVSKY

260 years of Alma Mater of Russian Syphilology

JUBILEES

V.V. MOLOCHKOV

To the 60th anniversary

K.A. KONIUKHOVA

To the 60th anniversary

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

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, И ДЕРМАТОЗАМИ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.А. КУБАНОВА, И.Н. ЛЕСНАЯ, А.А. КУБАНОВ, Л.Е. МЕЛЕХИНА, М.А. КАСПИРОВИЧ

Analysis of the epidemiological situation and dynamics of std and dermatosis morbidity in the territory of the russian federation

A.A. KUBANOVA, I.N. LESNAYA, A.A. KUBANOV, L.YE. MELEKHINA, M.A. KASPIROVICH

Об авторах:

А.А. Кубанова — главный внештатный дерматовенеролог и косметолог Минздравсоцразвития РФ, директор ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор

И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-клинической работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

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

Л.Е. Мелехина — старший научный сотрудник научно-организационного отдела, группа эпидемиологии, ИППП и дерматозов ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

М.А. Каспирович — младший научный сотрудник научно-организационного отдела, группа эпидемиологии, ИППП и дерматозов ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

Представлен анализ заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на основании данных официальной государственной статистической отчетности по субъектам, федеральным округам и в целом по Российской Федерации в 2009 г. Проведен анализ динамики заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами за период 2003—2009 гг.

Ключевые слова: заболеваемость, ИППП, дерматозы, эпидемиология, статистика.

The article presents an analysis of the morbidity rate for STDs and dermatoses based on the data from official governmental statistical reports by subjects, federal districts and Russian Federation on the whole in 2009. The analysis covered the dynamics of the morbidity rate for STDs and dermatoses for the period of 2003—2009.

Key words: morbidity rate, STDs, dermatoses, epidemiology, statistics.

В 2009 г. заболеваемость ИППП в Российской Федерации составила 381,9 на 100 000 населения. За последние семь лет уровень заболеваемости ИППП в Российской Федерации снизился на 35,3%. Наибольший процент снижения заболеваемости был отмечен в Уральском (42%) и Центральном (41,3%) федеральных округах (ФО), наименьший — в Сибирском ФО (28,5%) и Дальневосточном ФО (29,7%) (табл. 1).

Заболеваемость ИППП в Южном ФО и Центральном ФО находится на уровне ниже среднего российского показателя (рис. 1).

Ранговое распределение заболеваний в группе ИППП сохраняется на прежних позициях. Лидиру-

ющее положение занимают трихомоноз и уrogenитальный хламидиоз (144,7 и 80,3 на 100 000 населения соответственно), далее в ранговом порядке — сифилис (53,3 на 100 000 населения), гонококковая инфекция (48,1 на 100 000 населения) и вирусные инфекции: аногенитальные бородавки и уrogenитальный герпес (34,7 и 20,8 на 100 000 населения соответственно) (рис. 2).

В структуре нозологических форм в процентном соотношении на долю сифилиса в 2009 г. приходилось 13,9%, что на 2,2% ниже по сравнению с 2003 г. Доля гонококковой инфекции в 2009 г. составила 12,6% (в 2003 г. — 14,0%), трихомоноза — 37,9% (в 2003 г. — 44,2%). Доля хламидийных и вирусных инфекций в 2009 г. увеличилась по сравнению с 2003 г.: хламидийных инфекций — на 3,9%, уrogenитального герпеса — на 2,3%, аногенитальных вирусных бородавок — на 3,8% (рис. 3).

Таблица 1

Изменение уровня заболеваемости ИППП по федеральным округам Российской Федерации

Показатель	Российская Федерация	Центральный ФО	Северо-Западный ФО	Южный ФО	Приволжский ФО	Уральский ФО	Сибирский ФО	Дальневосточный ФО
% изменения 2009 г. к 2003 г.	35,3	41,3	35,9	35,3	31,5	42,0	28,5	29,7

Анализ эпидемиологической ситуации, проведенный на основании данных государственных статистических отчетных форм, показал, что в 2009 г. году было зарегистрировано 75 685 случаев сифилиса, что в расчете на 100 000 населения составило 53,3. Сохраняется стойкая положительная тенденция к снижению заболеваемости по всем ИППП, в том числе и по сифилитической инфекции. За период 2003—2009 гг. заболеваемость сифилисом в Российской Федерации снизилась на 44,0%. В 2009 г. по сравнению с предыдущим годом заболеваемость сифилисом снизилась на 11,0% (рис. 4).

Несмотря на благоприятную эпидемиологическую ситуацию, уровень заболеваемости сифилисом в 2009 г. все еще превосходит аналогичный показатель 1993 г. в 1,6 раза, но в то же время он в 1,6 раза ниже показателя 1994 г. (рис. 5).

Заболеваемость сифилисом в федеральных округах Российской Федерации в 2009 г. колеблется

от 31,7 до 95,2 на 100 000 населения. Уровень заболеваемости сифилисом в Южном ФО, Центральном ФО, Уральском ФО и Приволжском ФО находится значительно ниже или на уровне среднероссийского показателя (рис. 6).

Наиболее высокие показатели заболеваемости сифилисом регистрируются в Сибирском ФО и Дальневосточном ФО. Следует отметить, что за последние два года эпидемиологическая ситуация в Дальневосточном ФО несколько улучшилась, заболеваемость в данном регионе в 2009 г. в сравнении с предыдущим годом снизилась на 21,3%, что в 2 раза выше, чем в среднем по Российской Федерации (-11,0%).

Снижение заболеваемости сифилисом за анализируемый период (2003—2009 гг.) в федеральных округах было неравнозначным. Обращает на себя внимание тот факт, что в РФ в 2006—2008 гг. темп снижения заболеваемости резко замедлился,

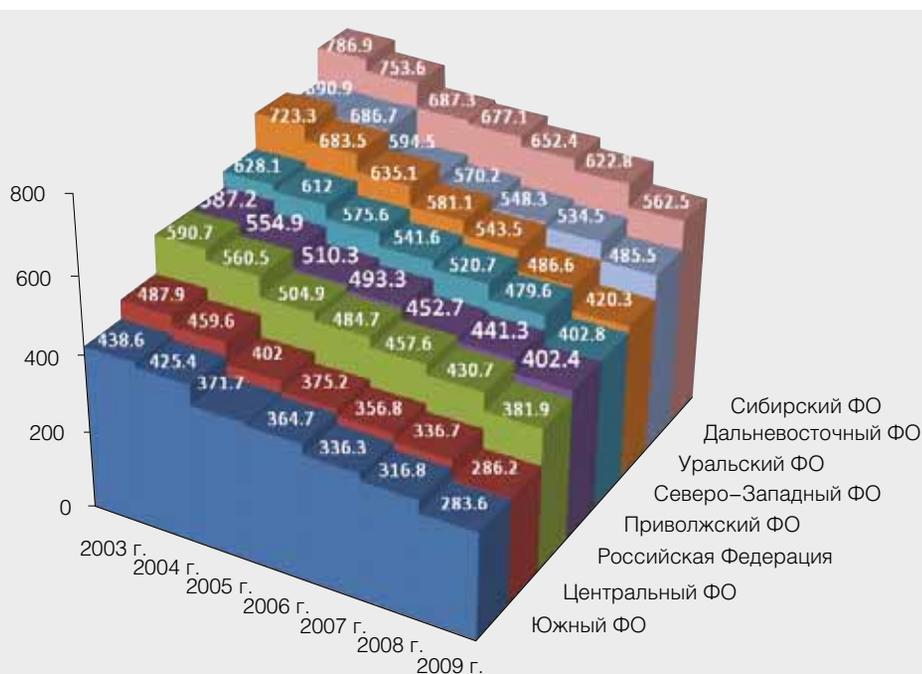


Рис. 1. Динамика заболеваемости ИППП (на 100 000 населения) по федеральным округам и РФ в целом (2003—2009 гг.)

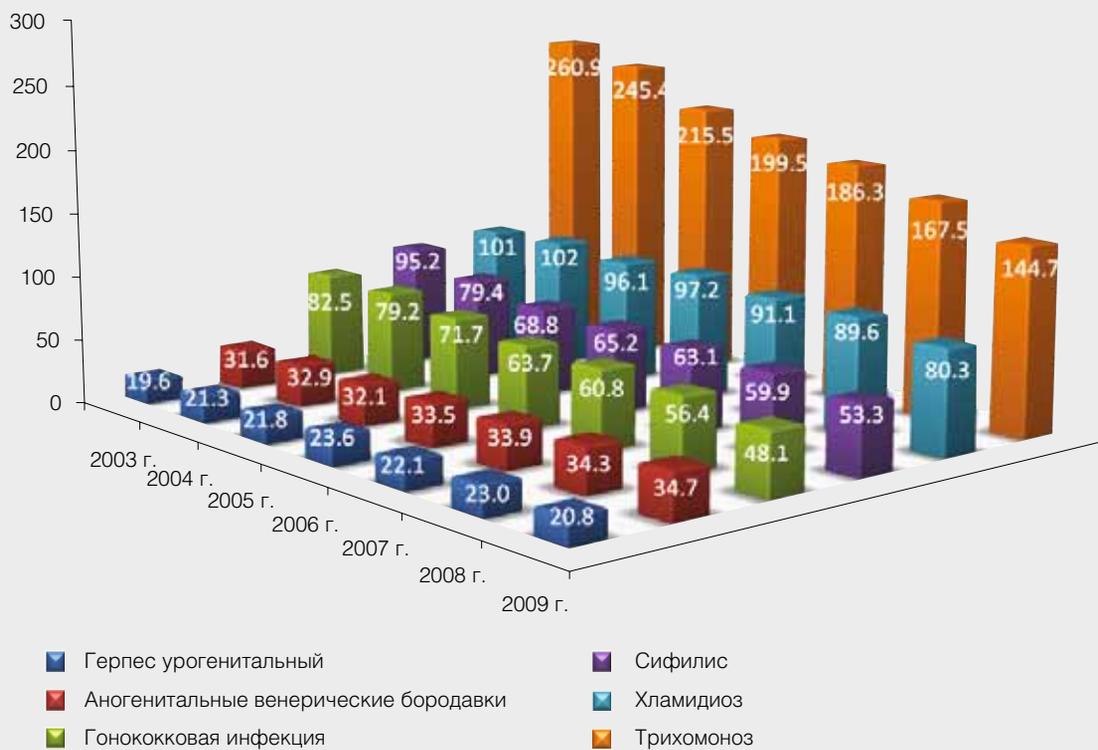


Рис. 2. Ранговое распределение ИППП (на 100000 населения)



Рис. 3. Структура заболеваемости ИППП в 2003 и 2009 гг.



Рис. 4. Темпы снижения заболеваемости сифилисом и ИППП в целом (2003—2009 гг.)

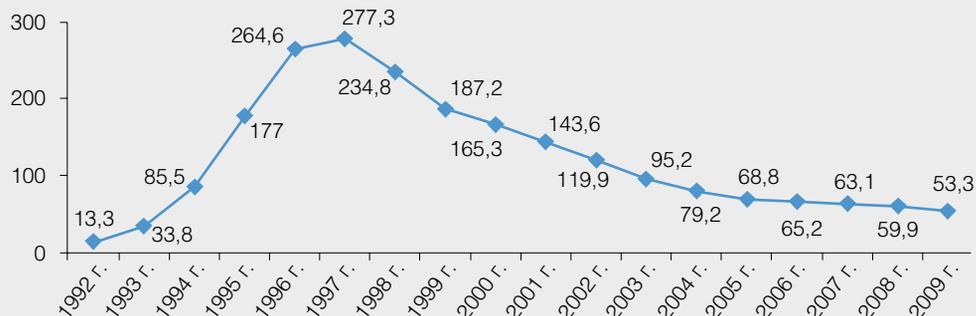


Рис. 5. Динамика заболеваемости сифилисом (1992—2009 гг.) (на 100 000 населения)

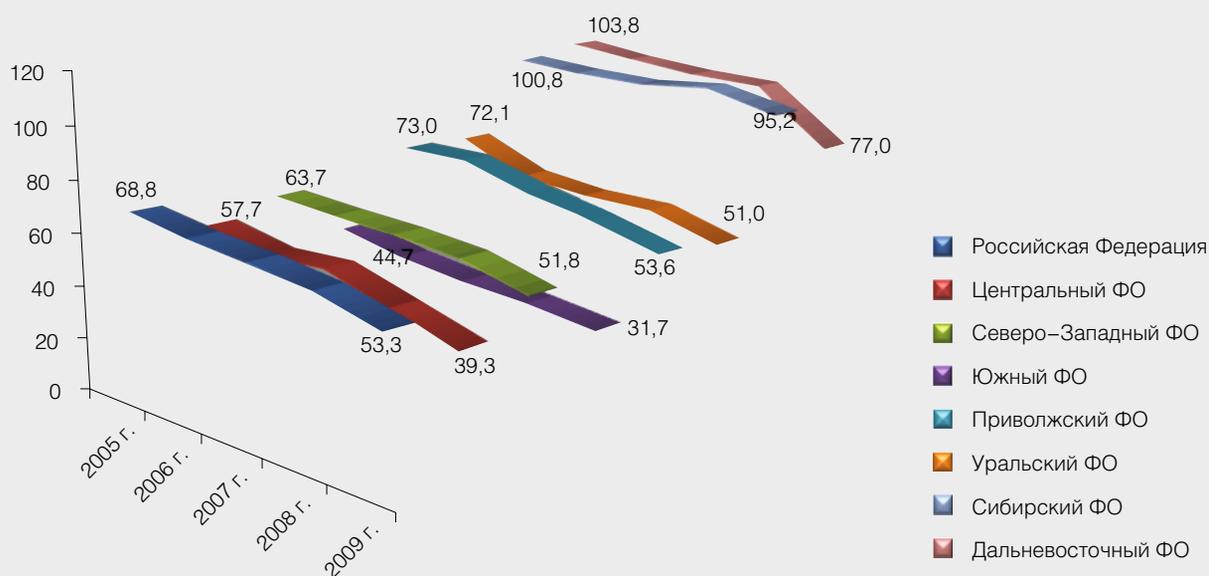


Рис. 6. Динамика заболеваемости сифилисом (на 100 000 населения) по федеральным округам РФ (2005—2009 гг.)

но в 2009 г. наблюдается противоположная ситуация — темп снижения заболеваемости увеличился в несколько раз по сравнению с 2008 г. (табл. 2).

В Сибирском ФО в 2009 г. заболеваемость сифилисом остается практически на прежнем уровне и составляет 95,3 на 100 000 населения, что в 1,8 раза превышает среднероссийский показатель. Несмотря на тенденцию снижения заболеваемости сифилисом в целом, по Российской Федерации в 2008 г. в округе отмечался незначительный прирост заболеваемости (+2,8%), а в 2009 г. по сравнению с 2008 г. заболеваемость снизилась всего на 6,1%, это самый низкий процент изменения по сравнению с другими федеральными округами.

Детальный анализ заболеваемости (2003—2009 гг.) в субъектах Сибирского ФО показал, что высокий уровень заболеваемости сифилисом в целом по округу обусловлен высокими показателями, регистрирующимися в следующих субъектах: Республика Тыва, Республика Хакасия, Забайкальский край, Республика Алтай, Республика Бурятия и Иркутская область, где уровень заболеваемости превосходит среднероссийский показатель в несколько раз (табл. 3).

В республиках Тыва и Бурятия наблюдался рост заболеваемости в 2009 г. по отношению к 2003 г.

на 34,0 и 27,0%, а по отношению к 2008 г. отмечается снижение на 27,3 и 6,7% соответственно. В ряде субъектов округа произошло снижение заболеваемости: от -1,2% в Кемеровской области до -27,3% в Республике Тыва. В других субъектах данного округа отмечается прирост заболеваемости от +3,6% в Новосибирской области до +9,1% в Омской области.

Различия в показателях и значительные колебания уровня заболеваемости сифилисом в отдельных субъектах округа, поддерживают высокий уровень показателей заболеваемости как по Сибирскому ФО так и в целом по РФ.

В структуре клинических форм сифилиса продолжает увеличиваться число случаев раннего скрытого и поздних форм (рис. 7). За анализируемый период число случаев раннего скрытого сифилиса увеличилось на 5,8%, поздних форм — на 3,0%, что говорит о сохраняющейся благоприятной тенденции в состоянии эпидемиологической ситуации. Но, с другой стороны, дальнейшее значительное увеличение числа данных клинических форм может явиться потенциальным источником возникновения новых вспышек инфекции.

Заболеваемость сифилисом городского населения в 2009 г. составила 51,8 на 100 000 населения,

Таблица 2

Динамика снижения заболеваемости сифилисом (на 100 000 населения) в федеральных округах РФ за 2003—2009 гг.

Субъект	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	% изменения 2009 г. к 2003 г.
Российская Федерация	94,6	79,4	69,0	65,2	63,1	59,9	53,3	-43,7
% изменения за год		-16,1	-5,5	-5,5	-3,2	-5,1	-11,0	
Центральный ФО	80,3	68,5	57,7	53,0	54,4	47,0	39,3	-51,1
% изменения за год		-14,7	-15,8	-8,1	+2,6	-13,6	-16,4	
Северо-Западный ФО	88,0	70,6	63,7	62,1	60,8	58,4	51,8	-41,1
% изменения за год		-19,8	-9,8	-2,5	-2,1	-3,9	-11,3	
Южный ФО	70,6	57,2	44,7	39,7	36,5	34,9	31,7	-44,9
% изменения за год		-19,0	-21,9	-11,2	-8,1	-4,4	-9,2	
В том числе:								
Южный ФО (новый)							38,7	
Северо-Кавказский ФО							21,3	
Приволжский ФО	97,5	81,7	73,0	73,4	65,7	60,6	53,6	-45,0
% изменения за год		-16,2	-10,6	+0,5	-10,5	-7,8	-11,6	
Уральский ФО	96,0	83,9	72,1	61,1	58,8	58,7	51,0	-46,9
% изменения за год		-12,6	-14,1	-15,2	-3,8	-0,2	-13,1	
Сибирский ФО	126,0	110,4	100,8	99,2	98,6	101,4	95,2	-24,4
% изменения за год		-12,4	-8,7	-1,6	-0,6	+2,8	-6,1	
Дальневосточный ФО	140,6	120,6	103,8	101,2	98,4	97,8	77,0	-45,2
% изменения за год		-14,2	-13,9	-2,5	-2,8	-0,6	-21,3	

Таблица 3

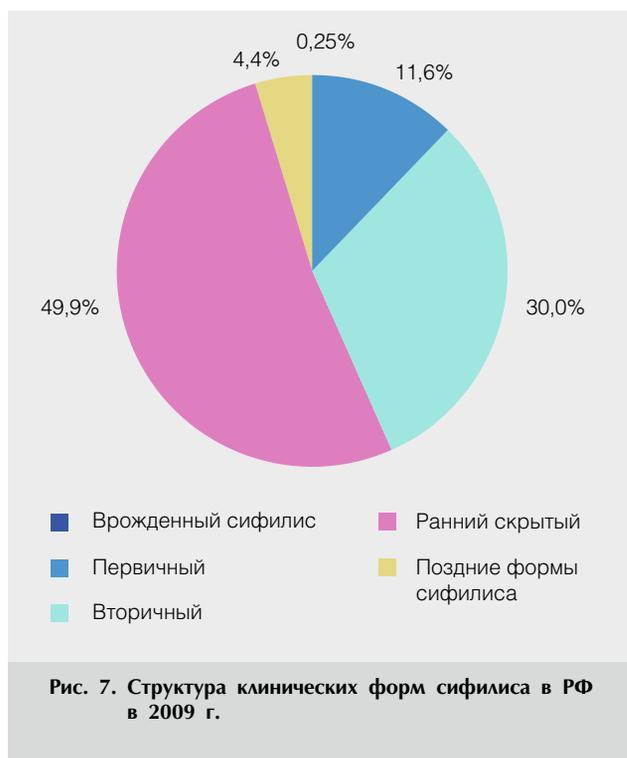
Заболееваемость сифилисом в Сибирском ФО

Субъект	Заболееваемость всеми формами сифилиса				% изменения 2009 г. к 2008 г.	% изменения 2009 г. к 2003 г.
	на 100 000 населения					
	2003 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.		
Российская Федерация	94,6	63,1	59,9	53,3	-11,0	-43,7
Сибирский ФО	128,8	98,7	101,4	95,3	-6,1	-26,0
Республика Алтай	214,6	128,0	166,6	123,3	-26,0	-42,5
Республика Бурятия	153,4	111,4	121,7	113,5	-6,7	-26,0
Республика Тыва	265,1	389,7	488,4	355,2	-27,3	+34,0
Республика Хакасия	123,2	181,4	191,9	156,5	-18,5	+27,0
Алтайский край	84,1	66,4	67,9	71,7	+5,6	-14,7
Забайкальский край	163,2	139,5	158,5	146,1	-7,8	-10,5
Красноярский край	107,5	70,3	68,9	67,4	-2,2	-37,3
Иркутская область	156,9	127,6	136,4	119,0	-12,8	-24,2
Кемеровская область	140,7	105,0	108,2	106,9	-1,2	-24,0
Новосибирская область	122,2	71,3	68,6	71,1	+3,6	-41,8
Омская область	107,4	59,4	53,7	58,6	+9,1	-45,4
Томская область	154,5	122,3	89,4	85,5	-4,4	-44,6

что на 11% ниже, чем сельского, — 57,5 на 100 000 населения. С 2004 г. и по настоящее время сохраняется превышение показателя заболеваемости сифилисом, регистрируемого в сельской местности, в сравнении с аналогичным городским показателем (рис. 8).

Тенденция снижения заболеваемости сифилисом в городской и сельской местностях соответствует общей тенденции в отношении ИППП, однако наблюдается неоднозначная динамика темпа ее снижения (табл. 4).

Темп снижения заболеваемости среди городского населения по отношению к сельскому населению происходит более интенсивно. В то время как в городе отмечается замедление процесса снижения, на селе темп снижения, наоборот, увеличивается (2005 и 2007 гг.). В 2008 г. на фоне увеличения темпа снижения заболеваемости в городе на селе процесс снижения резко замедляется. В 2009 г. увеличение темпа снижения в городе происходит интенсивнее в 1,7 раза, а на селе — в 17 раз (т. е. разница в 10 раз). Проявление такой ситуации, скорее всего, можно связать с миграционными процессами, происходящими в сельской местности.



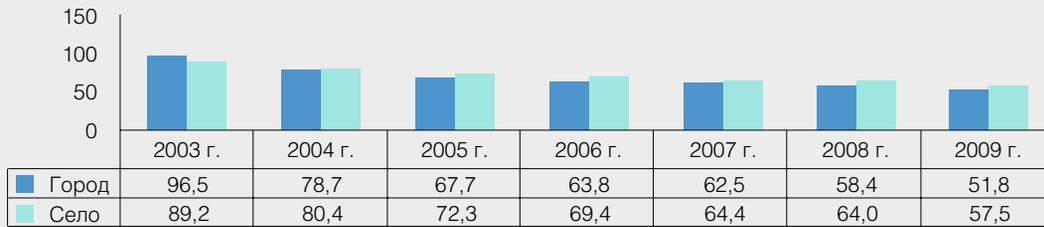


Рис. 8. Динамика заболеваемости сифилисом городских и сельских жителей РФ (2003—2009 гг.) (на 100 000 населения)

Таблица 4

Темп снижения заболеваемости сифилисом (2004—2009 гг.)

Показатель	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
% изменения за год в целом	-16,6	-13,3	-5,2	-3,2	-5,1	-11,0
Темп снижения	Замедление в 1,2 раза	Замедление в 1,2 раза	Замедление в 2,6 раза	Замедление в 1,6 раза	Увеличение в 1,6 раза	Увеличение в 2,1 раза
% изменения за год — город	-18,4	-14,0	-5,8	-2,0	-6,6	-11,3
Темп снижения	—	Замедление в 1,3 раза	Замедление в 2,4 раза	Замедление в 2,9 раза	Увеличение в 3,3 раза	Увеличение в 1,7 раза
% изменения за год — село	-9,9	-10,1	-4,0	-7,2	-0,6	-10,2
Темп снижения	—	Увеличение в 1,02 раза	Замедление в 2,5 раза	Увеличение в 1,8 раза	Замедление в 12 раз	Увеличение в 17 раз

Уровень заболеваемости сифилисом в сельской местности выше, чем в городе, во всех возрастных популяциях: от 0 до 14 лет — в 1,7 раза, от 15 до 17 лет — в 1,4 раза, 18 лет и старше — в 1,1 раза. Высокая заболеваемость населения сифилитической инфекцией в сельской местности по сравнению с городом, возможно, обусловлена отдаленностью населенных пунктов от учреждений, оказывающих специализированную медицинскую помощь, за счет укрупнения и централизации дерматовенерологических отделений, кабинетов, учреждений. В то же время на селе по сравнению с городом отмечаются низкие показатели заболеваемости другими ИППП, на фоне высокой заболеваемости сифилисом (рис. 9—11).

В 2009 г. в Российской Федерации всего было зарегистрировано 2594 случая заболеваний сифилисом среди детей 0—17 лет, в том числе 639 — в возрастной группе 0—14 лет, 1955 — в группе 15—17 лет. В 2009 г. заболеваемость сифилисом детей в возрастной группе 0—17 лет по сравнению с предыдущим годом снизилась на 16,7% и составила 10,0 на 100 000 населения соответствующего возраста, в возрастной группе 0—14 лет — на 18,9% (3,0 на 100 000 соответствующего населения), в группе

15—17 лет — на 18,6% (39,4 на 100 000 соответствующего населения) (рис. 12).

За последние семь лет (2003—2009 гг.) заболеваемость сифилисом в общей популяции детей 0—17 лет в Российской Федерации снизилась почти в 2,4 раза (на 59,6%), в возрастной группе 0—14 лет — на 50,0%, в группе детей 15—17 лет — на 51,7%.

Снижение заболеваемости сифилисом в целом по возрастной группе 0—17 лет в среднем за год происходило на 10,0%, в подростковой группе — на 8,6%, в детской группе 0—14 лет — на 8,3%. В подростковой группе детей 15—17 лет темп снижения заболеваемости был несколько выше по сравнению с возрастной группой 0—14 лет. Заболеваемость сифилисом в возрастной группе 15—17 лет в 13 раз выше, чем в группе детей 0—14 лет.

Во всех федеральных округах, кроме Сибирского ФО, интенсивность снижения заболеваемости сифилисом в возрастной группе 0—14 лет превосходит среднероссийский аналогичный показатель. Интенсивность снижения заболеваемости сифилисом в Сибирском ФО составляет всего 35,6%, что в 1,5 раза ниже, чем в целом по Российской Федерации и других федеральных округах.

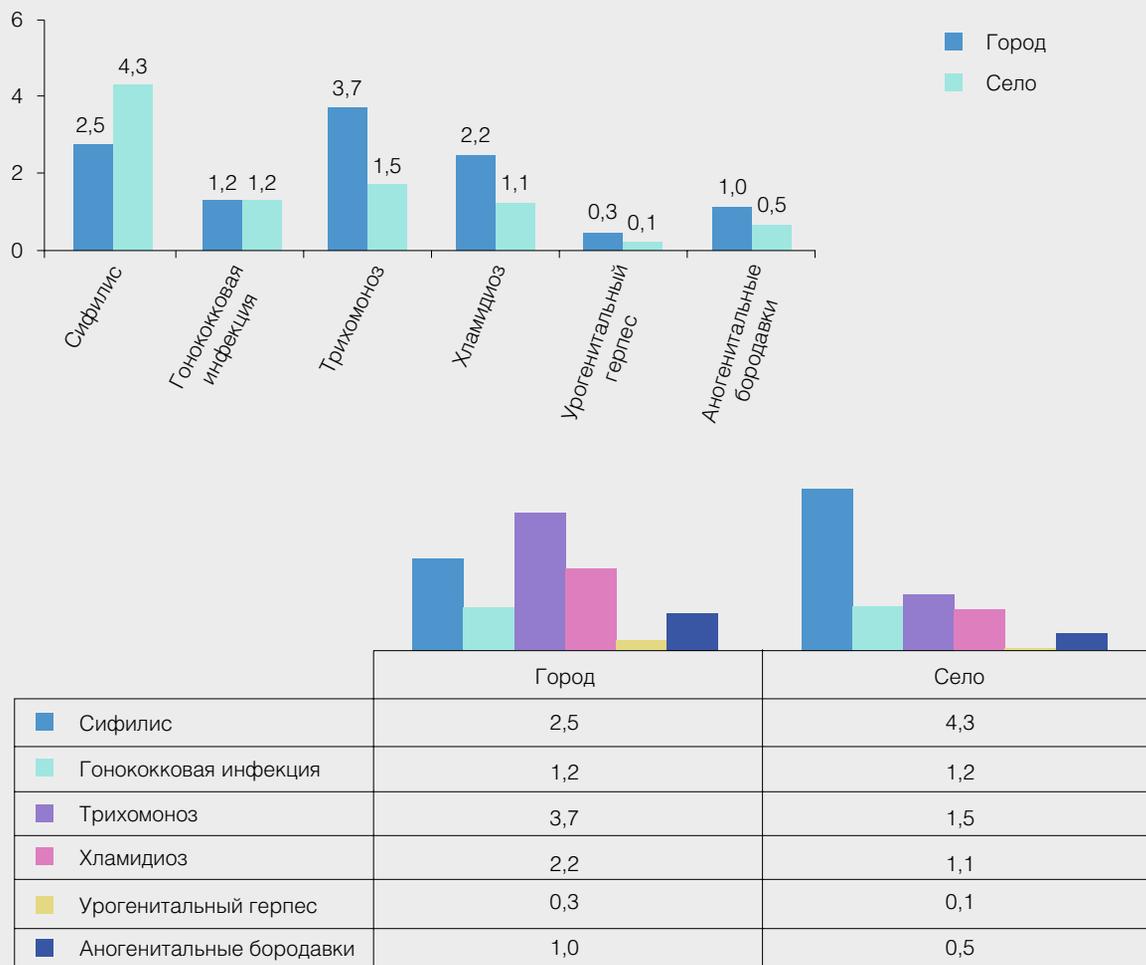


Рис. 9. Заболеваемость ИППП городских и сельских жителей в возрасте 0—14 лет (2009 г.) (на 100 000 соответствующего населения)

В Сибирском ФО и Дальневосточном ФО эпидемиологическая ситуация продолжает сохраняться напряженной во всей возрастной популяции 0—17 лет. Уровень заболеваемости сифилисом среди детей 0—14 лет в данных округах составляет соответственно 5,6 и 4,4 на 100 000 населения. В подростковой группе 15—17 лет также регистрируются высокие показатели заболеваемости, которые составляют соответственно 85,9 и 95,4 на 100 000 населения, превышая в 2 раза среднероссийский показатель (табл. 5).

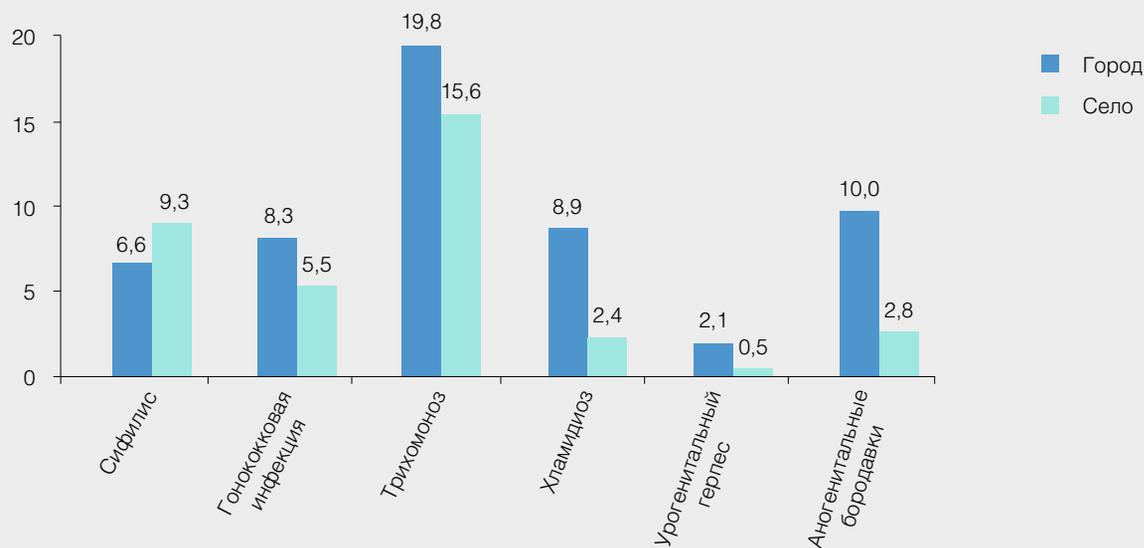
Более благоприятная эпидемиологическая ситуация складывается в Приволжском ФО (2,6 на 100 000 соответствующего населения), Центральном ФО (2,6 на 100 000 соответствующего населения), Северо-Западном (2,6 на 100 000 соответствующего населения) и Уральском ФО (2,7 на 100 000 соответствующего населения), где забо-

леваемость сифилисом детей 0—14 лет снизилась более чем в 2 раза.

Низкий показатель заболеваемости сифилисом детей 0—14 лет в бывшем Южном ФО (2,0 на 100 000 соответствующего населения) был обусловлен невысокой заболеваемостью в субъектах, входящих в настоящее время в Северо-Кавказский ФО. В 2009 г. показатель заболеваемости в Южном ФО находился на 3-м месте и составлял 2,9 на 100 000 соответствующего населения.

В 2009 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 190 случаев врожденного сифилиса, из них 3 случая позднего врожденного. В расчете на 100 000 соответствующего населения уровень заболеваемости составил 0,9, что на 59,1% ниже, чем в 2003 г. (рис. 13, 14).

Наиболее сложная ситуация по врожденному сифилису наблюдается в Южном ФО и Сибирском



	Город	Село
Сифилис	6,6	9,3
Гонококковая инфекция	8,3	5,5
Трихомоноз	19,8	15,6
Хламидиоз	8,9	2,4
Урогенитальный герпес	2,1	0,5
Аногенитальные бородавки	10	2,8

Рис. 10. Заболеваемость ИППП городских и сельских жителей в возрасте 15—17 лет (2009 г.) (на 100 000 соответствующего населения)

ФО, где регистрируется самый высокий показатель заболеваемости (1,3 на 100 000 соответствующего населения), также в Северо-Западном ФО (1,2 на 100 000 соответствующего населения) и Дальневосточном ФО (1,0 на 100 000 соответствующего населения).

По числу зарегистрированных случаев превалирует Приволжский ФО (52 случая; рис. 15).

В ряде субъектов (республики Карелия и Алтай, Архангельская, Пензенская и Томская области) заболеваемость сифилисом детей 0—14 лет обусловлена только врожденным сифилисом.

В 2009 г. в РФ из числа женщин, родивших детей с врожденным сифилисом, диагноз был установлен: до беременности — у 7 женщин, в I триместре беременности — у 1, во II триместре беременности — у 10, в III триместре беременности — у 27, во время родов — у 142. Из 187 женщин 34 получали лечение, а 153 не получили своевременного специфического лечения в результате отсутствия дородового наблюдения и позднего обращения. Возникает вопрос о качестве оказанного лечения и уровне подготовки специалистов, лечивших этих 34 беременных женщин, если в результате родились дети с врожденным сифилисом.

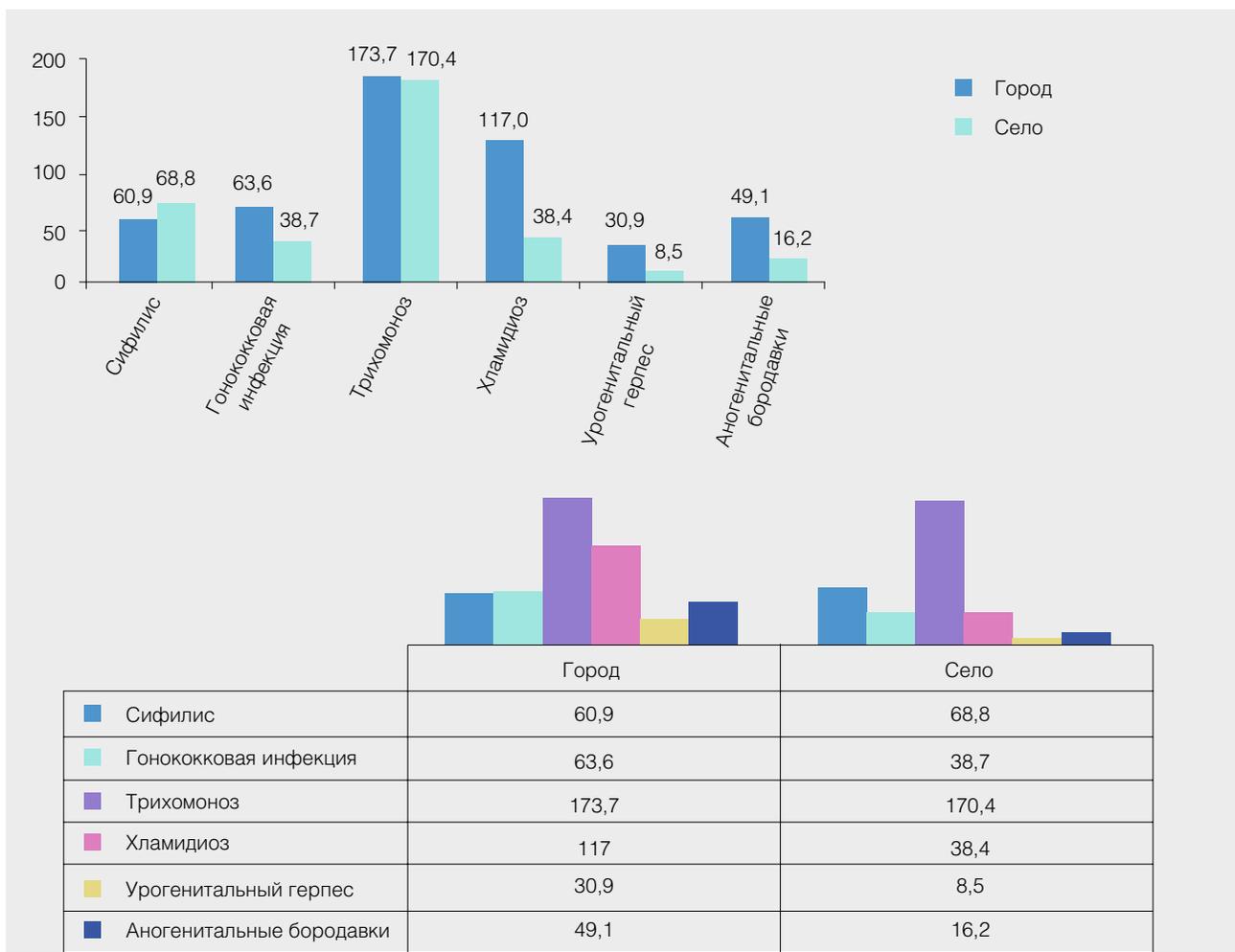


Рис. 11. Заболеваемость ИППП городских и сельских жителей в возрасте 18 лет и старше (2009 г.) (на 100 000 соответствующего населения)

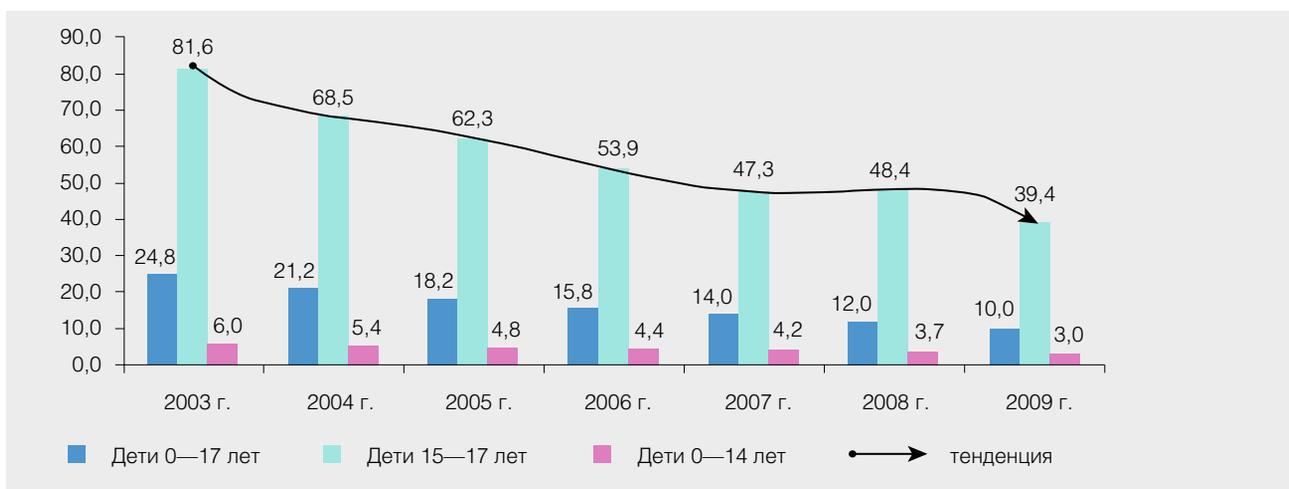


Рис. 12. Заболеваемость детей сифилисом (2003—2009 гг.) (на 100 000 соответствующего населения)

Таблица 5

Сравнительная динамика заболеваемости сифилисом детей 0—17 лет (2003 и 2009 гг.)

Субъект	Заболеваемость всеми формами сифилиса детей 0—17 лет															
	врожденный сифилис						дети (0—14)			подростки (15—17 лет)						
	абсолютные данные		% изменения 2009 г. к 2003 г.	занимаемое место	на 100 000 соответствующего населения	% изменения 2009 г. к 2003 г.	занимаемое место	на 100 000 соответствующего населения	% изменения 2009 г. к 2003 г.	занимаемое место	на 100 000 соответствующего населения	% изменения 2009 г. к 2003 г.	занимаемое место			
	2003 г.	2009 г.		2003 г.	2009 г.		2003 г.	2009 г.		2003 г.	2009 г.					
Российская Федерация	506	190	-62,5	—	2,2	0,9	-59,1	6,1	3,0	-50,8	—	81,6	39,4	-51,7		
Центральный ФО	120	36	-70,0	3	2,4	0,8	-66,7	5	5,3	2,6	-51,0	5	71,3	25,3	-64,5	6
Северо-Западный ФО	57	12	-79,0	5	2,9	1,2	-58,6	2	6,0	2,6	-56,7	5	68,3	27,0	-60,5	5
Южный ФО	64	27	-57,8	—	1,6	0,7	-56,3	—	4,6	2,0	-56,5	—	50,9	12,3	-75,8	—
В том числе:																
Южный ФО (новый)	—	26	—	4	—	1,3	—	1	—	2,9	—	3	—	17,4	—	7
Северо-Кавказский ФО	—	1	—	7	—	0,1	—	7	—	0,9	—	6	—	6,7	—	8
Приволжский ФО	94	52	-44,7	1	2,2	0,9	-59,1	4	5,8	2,6	-55,2	5	70,5	39,2	-44,4	3
Уральский ФО	15	12	-20,0	5	1,4	0,6	-57,1	6	5,5	2,7	-50,9	4	90,3	36,8	-59,3	4
Сибирский ФО	87	42	-51,7	2	2,8	1,3	-53,6	1	8,7	5,6	-35,6	1	129,8	85,9	-33,8	2
Дальневосточный ФО	25	10	-60,0	6	2,8	1,0	-64,3	3	9,1	4,4	-51,7	2	143,3	95,4	-33,4	1

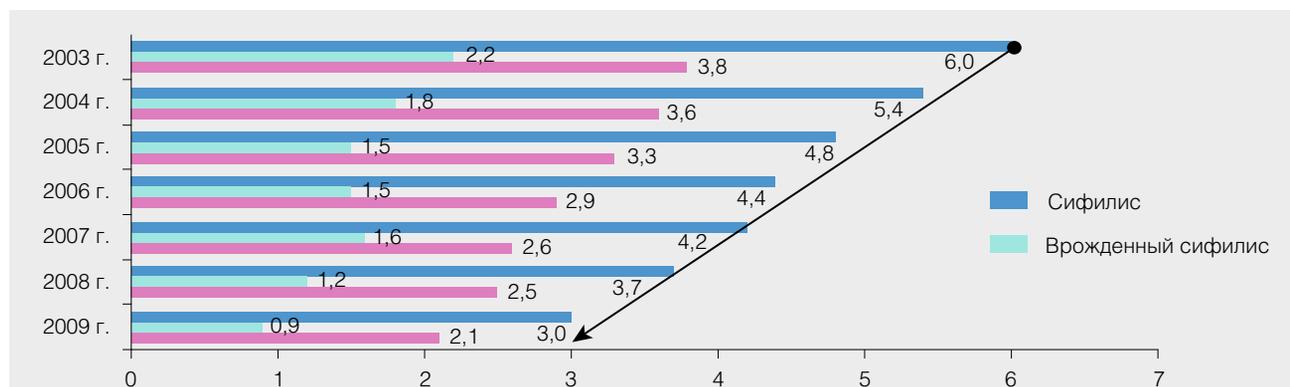


Рис. 13. Динамика и структура заболеваемости сифилисом детей 0—14 лет (2003—2009 гг.) (на 100 000 соответствующего населения)

Благодаря принимаемым противоэпидемическим мерам по предупреждению и борьбе с социально значимыми заболеваниями заболеваемость врожденным сифилисом за анализируемый период снизилась почти на 60%.

В то же время настораживает тот факт, что на уровень заболеваемости врожденным сифилисом оказывает влияние неадекватность лечения беременных женщин, проводимого специалистами-

дерматовенерологами: в 2009 г. по сравнению с 2008 г. увеличилось на 31% число женщин, получивших специфическое лечение и родивших детей с врожденным сифилисом.

Инфицирование сифилисом детей 0—14 лет происходило в основном бытовым путем, доля которого в 2009 г. увеличилась на 14,2% (рис. 16). Трансплацентарный и половой пути передачи инфекции продолжают снижаться. Доля заражения половым

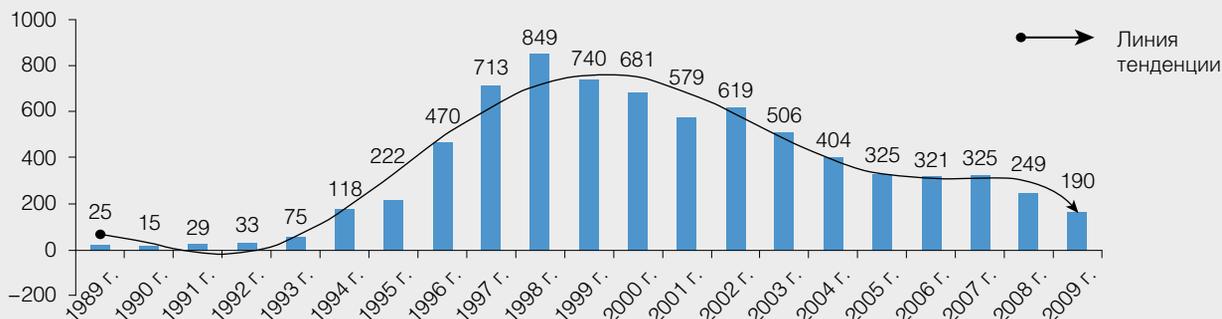
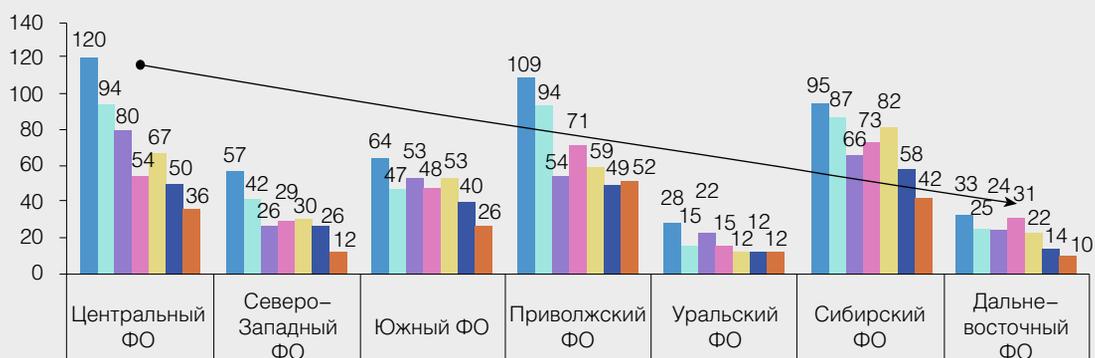


Рис. 14. Динамика числа зарегистрированных случаев врожденного сифилиса (1989—2009 гг.)



	Центральный ФО	Северо- Западный ФО	Южный ФО	Приволжский ФО	Уральский ФО	Сибирский ФО	Дальне- восточный ФО
2003 г.	120	57	64	109	28	95	33
2004 г.	94	42	47	94	15	87	25
2005 г.	80	26	53	54	22	66	24
2006 г.	54	29	48	71	15	73	31
2007 г.	67	30	53	59	12	82	22
2008 г.	50	26	40	49	12	58	14
2009 г.	36	12	26	52	12	42	10

Рис. 15. Число зарегистрированных случаев врожденного сифилиса по федеральным округам (2003—2009 гг.)

путем снизилась с 30,0 до 22,7%, трансплацентарного — с 36,7 до 29,7%.

Тенденция развития заболеваемости гонококковой инфекцией в РФ аналогична сифилитической инфекции. Заболеваемость гонококковой инфекцией в 2009 г. снизилась по отношению к 2003 г. на 41,3% и составила 48,1 на 100 000 населения (табл. 6, рис. 17).

На протяжении последних четырех лет темп снижение заболеваемости гонококковой инфекцией более интенсивный, чем сифилисом (рис. 18).

С 2006 г. уровень заболеваемости гонококковой инфекцией ниже, чем сифилитической, что отли-

чается от ранее (до 2005 года) наблюдаемой тенденции развития эпидемиологического процесса, когда распространенность гонококковой инфекции была в среднем в 5—6 выше, чем сифилиса.

Динамика заболеваемости другими ИППП (трихомоноз, уrogenитальный хламидиоз и вирусные уrogenитальные инфекции) отражена в табл. 7—10.

Следует отметить, что в Российской Федерации заболеваемость вирусными инфекциями, передающимися половым путем, на фоне общего снижения заболеваемости другими инфекциями из этого блока увеличивается. Прирост по РФ в 2009 г. по срав-

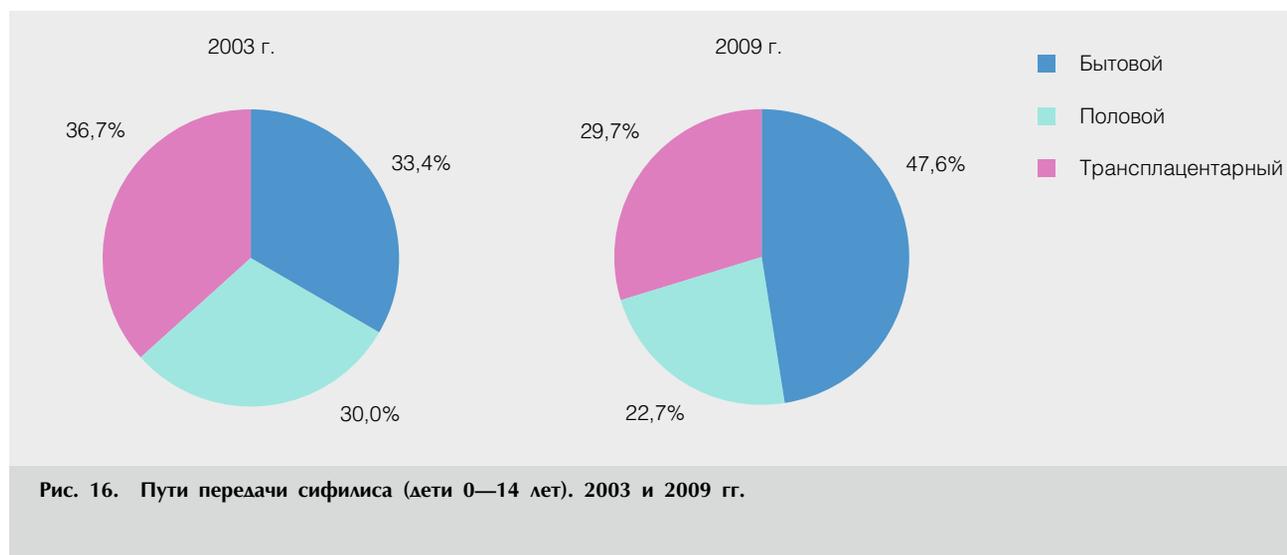


Рис. 16. Пути передачи сифилиса (дети 0—14 лет). 2003 и 2009 гг.

Таблица 6

Динамика заболеваемости гонококковой инфекцией (2003—2009 гг.)

Субъект	2003 г.		2004 г.		2005 г.		2006 г.		2007 г.		2008 г.		2009 г.		% изменения 2009 г. к 2003 г.
	абс.	на 100 000 населения													
РФ	117 572	82,0	112 980	79,2	101 798	71,7	90 974	63,8	86 405	60,8	80 089	56,4	68 248	48,1	-41,3
Центральный ФО	23 951	63,3	21 609	57,4	17 483	46,7	14 686	39,4	13 542	36,4	11 329	30,5	9 188	24,8	-60,8
Северо-Западный ФО	10 956	78,9	10 944	79,4	10 111	73,9	8 816	64,9	8 521	62,9	7 745	57,4	6 502	48,3	-38,8
Южный ФО	11 056	50,8	10 435	48,1	9 548	44,1	8 945	39,3	8 852	38,9	8 082	35,4	7 040	30,7	-39,6
В том числе:															
Южный ФО (новый)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4 032	29,4	—
Северо-Кавказский ФО	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3 008	32,7	—
Приволжский ФО	25 114	81,0	24 638	80,0	23 601	77,1	21 080	69,3	19 961	65,8	18 993	62,8	16 915	56,1	-30,7
Уральский ФО	11 049	89,5	11 480	93,4	9 804	80,0	9 102	74,4	8 589	70,2	7 791	63,6	6 733	54,9	-38,7
Сибирский ФО	25 559	128,0	23 892	120,4	22 386	113,4	20 313	103,5	19 409	99,1	18 915	96,7	15 739	80,5	-37,1
Дальневосточный ФО	9 887	148,5	9 982	150,9	8 865	134,9	8 032	123,0	7 531	115,7	7 234	111,5	6 063	93,8	-36,8

нению с 2003 г. составил +6,7% урогенитальным герпесом и +10,5% аногенитальными бородавками. Высокий прирост заболеваемости вирусными инфекциями отмечается в Приволжском ФО, Уральском ФО и Южном ФО.

В 2009 г. в Российской Федерации всего было зарегистрировано 6 990 794 случая заболеваний болезнями кожи и подкожной клетчатки с диагнозом, установленным впервые в жизни. Показатель заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в целом по России в 2009 г. находился на уровне 4 926,4 на 100 000 населения. Динамика заболеваемости данной патологией (2003—

2009 гг.) показала увеличение в целом по Российской Федерации на 4,5%. Наиболее интенсивный рост заболеваемости дерматозами за анализируемый период наблюдался в Северо-Западном и Дальневосточном ФО (+15,1% и +9,1% соответственно). Самый высокий показатель заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в расчете на 100 000 соответствующего населения регистрируется в возрастной группе детей 0—14 лет — 9 299,7, показатель заболеваемости в группе детей 15—17 лет — 8 336,8, а самый низкий показатель заболеваемости наблюдается среди взрослого населения — 3 984,1 (табл. 11).

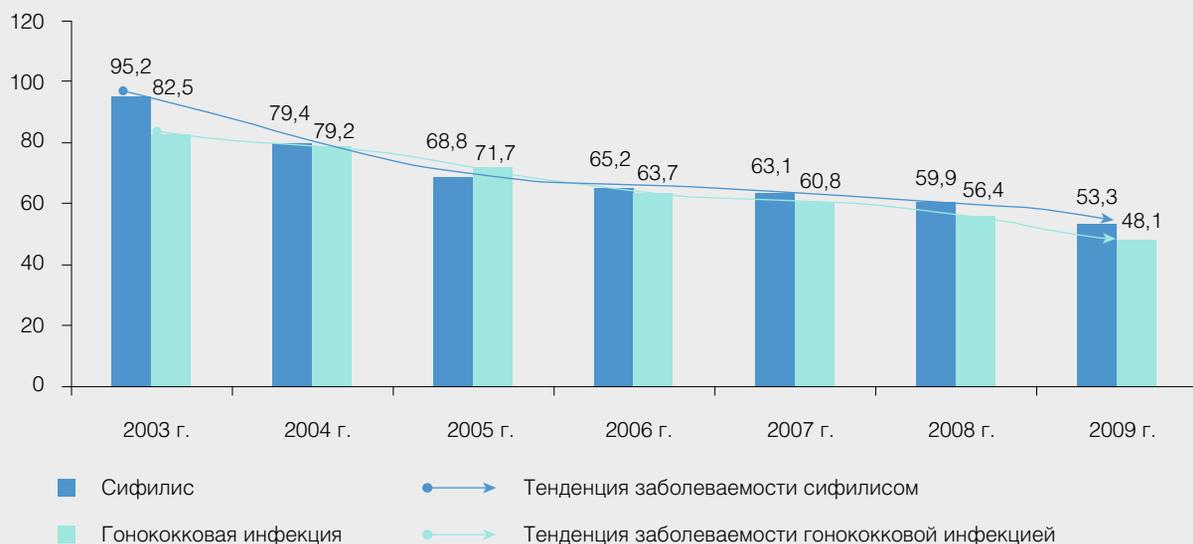


Рис. 17. Динамика заболеваемости гонококковой инфекцией и сифилисом (2003—2009 гг.) (на 100 000 населения)



Рис. 18. Темпы снижения заболеваемости сифилисом, гонококковой инфекцией в РФ (2003—2009 гг.)

В возрастной структуре зарегистрированных заболеваний дерматозами с диагнозом, установленным впервые в жизни, доля больных детей 0—14 лет составила 28,1% в 2009 г. и 27,7% в 2003 г., подростков 15—17 лет — 5,9 и 7,4% соответственно и взрослого населения 66,0 и 64,9% соответственно. Анализ показал, что за период 2003—2009 гг. доля детей, больных дерматозами, в возрастной группе 15—17 лет снизилась на 1,5%. Высокий охват диспансерного наблюдения, осуществляемый в данной возрастной группе, возможно, привел к снижению числа больных дерматозами среди подростков (табл. 12).

В 2009 г. в отчетной форме Федерального государственного статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» начался расширенный сбор информации в классе «Болезни кожи и подкожной клетчатки» по дополнительным нозологическим формам. Как показывают первые результаты анализа, появилась возможность получить конкретные данные о заболеваемости наиболее распространенными дерматозами: псориазом, экземой, дискоидной красной волчанкой, красным плоским лишаем, локализованной склеродермией, пузырчаткой, бул-

Таблица 7

Динамика заболеваемости хламидийной уrogenитальной инфекцией (2003—2007 гг.)

Субъект	2003 г.		2004 г.		2005 г.		2006 г.		2007 г.		2008 г.		2009 г.		% изменения 2009 г. к 2003 г.
	абс.	на 100 000 населе- ния													
РФ	143 898	100,3	14 587	102,0	136 469	96,1	138 822	97,2	129 500	91,1	127 186	89,6	113 972	80,3	-19,9
Центральный ФО	32 737	86,5	33 729	89,6	30 278	80,8	30 125	80,6	30 208	79,9	29 730	80,0	25 083	67,6	-21,8
Северо- Западный ФО	20 627	148,5	21 503	156,0	21 025	153,7	19 584	143,7	17 530	129,4	16 454	121,9	13 506	100,3	-32,5
Южный ФО	14 554	66,9	15 213	70,1	14 037	64,8	18 308	80,3	14 995	65,8	15 316	67,1	14 447	63,0	-5,8
В том числе:															
Южный ФО (новый)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10 901	79,5	—
Северо- Кавказ- ский ФО	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3 546	38,6	—
Приволж- ский ФО	30 073	97,0	29 357	95,3	28 478	93,0	27 818	91,2	25 362	83,6	27 169	89,8	25 986	86,2	-11,1
Уральский ФО	20 503	166,2	19 915	161,9	20 506	167,2	18 733	153,0	16 672	136,3	15 145	123,7	12 951	105,7	-36,4
Сибирский ФО	18 478	92,5	17 718	89,3	15 505	78,6	17 180	87,3	17 415	88,9	15 935	81,5	14 533	74,4	-19,6
Дальнево- сточный ФО	6 926	104,0	8 052	121,8	6 640	101,1	7 074	108,1	7 318	112,4	7 437	114,7	7 436	115,1	+10,7

Таблица 8

Динамика заболеваемости уrogenитальным герпесом (2003—2009 гг.)

Субъект	2003 г.		2004 г.		2005 г.		2006 г.		2007 г.		2008 г.		2009 г.		% изменения 2009 г. к 2003 г.
	абс.	на 100 000 населе- ния													
РФ	27 989	19,5	30 788	21,6	30 917	21,8	33 723	23,6	31 431	22,1	32 705	23,0	29 535	20,8	+6,7
Центральный ФО	8 118	21,5	8 059	21,4	8 386	22,4	8 888	23,8	8 692	23,3	9 997	26,9	7 961	21,4	-0,5
Северо-Западный ФО	4 848	34,9	4 870	35,3	4 836	35,4	5 116	37,5	4 576	33,8	4 297	31,8	3 878	28,8	-17,5
Южный ФО	3 039	14,0	4 246	19,6	3 994	18,4	4 471	19,6	4 245	18,6	4 491	19,7	4 369	19,1	+36,4
В том числе:															
Южный ФО (новый)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3 504	25,5	—
Северо- Кавказский ФО	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	865	9,4	—
Приволжский ФО	4 237	13,7	4 596	14,9	4 703	15,4	5 094	16,7	8 127	26,8	5 827	19,3	5 411	17,9	+30,7
Уральский ФО	2 949	23,9	4 125	33,5	4 280	34,9	4 928	40,2	4 402	36,0	3 679	30,0	3 452	28,2	+18,0
Сибирский ФО	3 410	17,1	3 487	17,6	3 496	17,7	4 131	21,0	3 474	17,7	3 238	16,6	2 953	15,1	-11,7
Дальневосточный ФО	1 388	20,9	1 405	21,2	1 222	18,6	1 095	16,7	1 144	17,6	1 176	18,1	1 242	19,2	-8,1

Таблица 9

Динамика заболеваемости аногенитальными (венерическими) бородавками (2003—2009 гг.)

Субъект	2003 г.		2004 г.		2005 г.		2006 г.		2007 г.		2008 г.		2009 г.		% изменения 2009 г. к 2003 г.
	абс.	на 100 000 населения													
РФ	45 086	31,4	46 992	32,9	45 618	32,1	47 838	33,5	48 187	33,9	48 771	34,4	49 172	34,7	+10,5
Центральный ФО	12 559	33,2	13 300	35,3	12 415	33,1	11 889	31,8	12 377	33,3	12 835	34,5	12 261	33,0	-0,6
Северо-Западный ФО	6 269	45,1	6 446	46,8	6 185	45,2	6 150	45,1	6 059	44,7	6 427	47,6	5 999	44,6	-1,1
Южный ФО	4 015	18,5	4 151	19,1	3 909	18,1	4 466	19,6	3 920	17,2	3 824	16,7	3 752	16,4	-11,4
В том числе:															
Южный ФО (новый)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3 151	23,0	—
Северо-Кавказский ФО	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	601	6,5	—
Приволжский ФО	10 650	34,4	10 556	34,3	11 047	36,1	12 594	41,3	8 993	29,6	13 907	46,0	14 527	48,2	+40,1
Уральский ФО	3 284	26,6	3 012	24,5	3 575	29,2	4 034	32,9	3 770	30,8	3 554	29,0	3 061	25,9	-2,6
Сибирский ФО	6 232	35,4	7 036	35,5	6 352	32,2	6 795	34,5	7 108	36,3	6 399	32,7	6 676	34,2	-3,4
Дальневосточный ФО	2 077	31,2	2 491	37,7	2 135	32,5	1 910	29,2	1 917	29,5	1 825	28,1	1 961	30,4	-2,6

Таблица 10

Динамика заболеваемости трихомонозом (2003—2009 гг.)

Субъект	2003 г.		2004 г.		2005 г.		2006 г.		2007 г.		2008 г.		2009 г.		% изменения 2009 г. к 2003 г.
	абс.	на 100 000 населения													
РФ	371 721	259,1	350 094	245,4	305 884	215,5	284 844	199,5	264 785	186,3	237 865	167,5	205 277	144,7	-44,1
Центральный ФО	76 857	203,1	70 551	187,4	60 406	161,3	54 827	146,8	48 961	129,5	43 720	117,7	37 182	100,1	-50,7
Северо-Западный ФО	32 319	232,7	30 852	223,9	27 870	203,7	25 709	188,6	25 629	189,1	21 951	162,6	17 362	129,0	-44,6
Южный ФО	47 392	217,8	45 851	211,3	39 326	181,6	37 890	166,3	36 283	159,3	32 668	143,1	28 102	122,7	-56,3
В том числе:															
Южный ФО (новый)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20 893	152,3	—
Северо-Кавказский ФО	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7 209	78,5	—
Приволжский ФО	81 734	263,6	76 623	248,7	66 030	215,7	61 583	201,8	54 982	181,2	49 211	162,7	42 354	140,4	-46,7
Уральский ФО	39 624	321,1	35 205	286,3	30 858	251,7	26 883	219,6	25 861	211,4	22 200	181,4	18 946	154,6	-51,9
Сибирский ФО	77 442	387,9	75 505	380,4	68 017	344,6	65 340	332,1	61 075	311,8	57 460	293,9	51 429	263,1	-32,2
Дальневосточный ФО	16 353	245,7	15 507	234,5	13 377	203,6	12 612	192,6	11 368	174,7	10 655	164,3	9 686	150,0	-38,9

Таблица 11

Динамика заболеваемости кожи и подкожной клетчатки 2003—2009 гг.

Субъект	Заболеваемость кожи и подкожной клетчатки											
	всего			взрослые			подростки 15—17 лет			дети 0—14 лет		
	2003 г.	2009 г.	% изменения	2003 г.	2009 г.	% изменения	2003 г.	2009 г.	% изменения	2003 г.	2009 г.	% изменения
РФ	4714,8	4926,4	+4,5	3853,8	3984,1	+3,4	6690,6	8336,8	+24,6	8246,7	9299,7	+12,8
Центральный ФО	4329,3	4622,6	+6,8	3548,8	3777,6	+6,5	6087,5	8231,2	+35,2	8474,1	9340,0	+10,2
Северо-Западный ФО	4792,2	5515,6	+15,1	3849,2	4383,7	+13,9	7383,5	9835,8	+33,2	9203,0	11 573,9	+25,8
Южный ФО	4305,0	4065,8	-5,6	3427,6	3310,0	-3,4	5642,6	7282,0	+29,0	7055,3	6749,0	-4,3
В том числе:												
Южный ФО (новый)	—	4450,8	—		3718,8	—	—	7251,5	—	—	7852,8	—
Северо-Кавказский ФО	—	3491,0	—		2635,7	—	—	7315,3	—	—	5605,2	—
Приволжский ФО	5302,5	5672,8	+7,0	4459,2	4606,1	+3,3	7562,6	9164,5	+21,2	8614,0	10 699,8	+24,2
Уральский ФО	4819,2	4985,9	+3,5	3886,1	4016,1	+3,4	6666,3	7301,9	+9,5	8622,6	9459,5	+9,7
Сибирский ФО	4833,8	4780,4	-1,1	4052,6	3883,7	-4,2	6834,7	8254,3	+20,8	7702,5	8426,6	+9,4
Дальневосточный ФО	4750,5	5183,9	+9,1	3618,7	3849,4	+6,4	7172,4	8513,6	+18,7	8989,8	11 002,1	+22,4

лезным пемфигоидом, дерматитом герпетиформным Дюринга. Информация о данных заболеваниях позволит усовершенствовать организацию оказания специализированной медицинской помощи больным с дерматозами, в том числе планировать лекарственное обеспечение, приобретение необходимого оборудования в лечебно-профилактических учреждениях и др.

Выводы

1. В Российской Федерации сохраняется благоприятная тенденция снижения эпидемиологической ситуации по инфекциям, передаваемым половым путем.

2. Высокая заболеваемость сифилисом на селе по сравнению с городом требует принятия дополнительных организационных мероприятий по контролю эпидемиологической ситуации.

3. Введение новых статистических учетных и отчетных форм по инфекциям, передаваемым половым путем, и распространенным дерматозам позволит получать достоверную информацию и в полной мере оценивать состояние эпидемиологической ситуации по социально значимым заболеваниям в Российской Федерации.

Таблица 12

Диспансерное наблюдение больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки

Заболевание	Распространенность болезней кожи и подкожной клетчатки (2009 г.)											
	всего			взрослые			подростки 15—17 лет			дети 0—14 лет		
	общее число	из них находятся под диспансерным наблюдением		общее число	из них находятся под диспансерным наблюдением		общее число	из них находятся под диспансерным наблюдением		общее число	из них находятся под диспансерным наблюдением	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%
Атопический дерматит	680 560	247 861	36,4	224 105	74 822	33,4	55 055	26 543	48,2	401 400	146 496	36,5
Контактный дерматит	1 640 096	39 083	2,4	1 160 688	24 390	2,1	77 075	3 113	4,0	402 333	11 580	2,9
Экзема	391 803	58 224	14,9	307 001	47 854	15,6	17 801	3 608	20,3	67 001	6 762	10,0
Псориаз	300 758	169 947	56,5	270 863	151 643	56,0	14 917	8 897	59,6	14 978	9 407	62,8
Из них:												
псориаз артропатический	16 004	11 051	69,0	15 474	10 656	68,9	232	192	82,8	298	203	68,1
Дискоидная красная волчанка	7 581	5 318	70,2	7 212	5 147	71,4	103	72	70,0	266	99	37,2
Красный плоский лишай	29 533	8 765	29,7	25 959	8 006	30,8	1 027	265	25,8	2 547	494	19,4
Локализованная склеродермия	16 140	11 361	70,4	13 885	10 047	72,4	690	441	63,9	1 565	873	55,8
Пузырчатка	—	—	—	5 248	2 800	53,4	—	—	—	—	—	—
Буллезный пемфигоид	—	—	—	3 834	396	10,3	—	—	—	—	—	—
Дерматит герпетический	—	—	—	2 041	1 121	54,9	—	—	—	—	—	—

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ, БОЛЬНЫМ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ

Н.В. КУНГУРОВ, Ю.В. КЕНИКСФЕСТ, Н.В. ЗИЛЬБЕРБЕРГ, М.В. ПАЗИНА

Organization of specialized aid to children suffering from chronic dermatoses

N.V. KUNGUROV, YU.V. KENIKSFEST, N.V. ZILBERBERG

Об авторах:

Н.В. Кунгуров — директор, ФГУ «Уральский научно исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Минздравсоцразвития РФ», г. Екатеринбург, д.м.н., профессор

Ю.В. Кениксфест — старший научный сотрудник, «ФГУ Уральский научно исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Минздравсоцразвития РФ», г. Екатеринбург, к.м.н.

Н.В. Зильберберг — заместитель директора по научной работе, «ФГУ Уральский научно исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Минздравсоцразвития РФ», г. Екатеринбург, д.м.н.

М.В. Пазина — аспирант «ФГУ Уральский научно исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Минздравсоцразвития РФ», г. Екатеринбург

Начавшаяся в 2004 г. административная реформа повлекла за собой процессы модернизации системы здравоохранения, что, с одной стороны, обусловило повышение ответственности местных органов власти за состояние и развитие сети медицинских учреждений территории, способствовало увеличению объема медицинской помощи, а с другой — снизило для отдельной части населения доступность специализированных видов медицинской помощи, а также уровень качества ее оказания, преимущественно за счет отсутствия преемственности в работе врачей первичного звена и врачей-специалистов. Для повышения качества специализированной медицинской помощи детям, больным хроническими дерматозами, необходима организация эффективной системы взаимодействия первичного медицинского звена и врачей-дерматовенерологов.

Ключевые слова: хронические дерматозы, дети, подростки, специализированная помощь.

Begun in 2004 administrative reform has caused for itself processes of the modernizations of the system of the public health that, on the one hand, has conditioned increasing to responsibility local organ of power for condition and development to network of the medical institutions of the territory, promoted increase the volume medical help, but with other — has lowered for separate part of population accessibility specialized type medical aid, as well as level quality its rendering, mainly to account of the absence to receivership in work physician primary section and dermatovenerology. For increasing quality specialized medical help children, sick chronic dermatitis, necessary organization of the efficient system of the interaction between primary medical section and dermatovenerology.

Keywords: chronic dermatitis, children, teenager, specialized help.

Сотрудниками ФГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Минздравсоцразвития РФ» (УрНИИДВиИ) проведено изучение состояния специализированной дерматологической помощи детям и подросткам в регионах Урала, Сибири и Дальнего Востока за 2006—2008 гг. Анализ показал отсутствие единой организационной структуры специализированной помощи детям и подросткам с хроническими дерматозами, эффективной преемственности в своевременном обеспечении амбулаторной и стационарной помощью, отсутствие взаимодействия врачей-педиатров и дерматовенерологов в вопросах организации диспансеризации детей, больных хроническими дерматозами. При возрастающих финан-

совых вложениях сохраняется рост числа детей с тяжелыми, осложненными, инвалидизирующими формами заболеваний.

Несмотря на развитую сеть амбулаторно-поликлинических учреждений, существующая система первичной медико-санитарной помощи не способна удовлетворить потребности в специализированной дерматовенерологической помощи ввиду отсутствия взаимодействия и преемственности в работе отдельных подразделений первичной медицинской помощи и дерматовенерологической службы, что приводит к низкой результативности работы. Квалификационные характеристики врачей-педиатров, врачей общей практики (семейных врачей), к которым в первую очередь обращаются пациенты, не предусматривают проведение дифференциальной диагностики дерматоза и соответственно — назначение своевременного и качественного лечения.

Низкая эффективность профилактической работы первичного звена медицинской помощи, отсутствие системы диспансерного наблюдения, контроля качества специализированной медицинской помощи, а также несовершенство организации работы привели к тому, что стационарная помощь выступает в качестве основного уровня в системе охраны здоровья населения, взяв на себя часть функций амбулаторно-поликлинического звена, особенно в работе с больными хроническими заболеваниями.

На сегодняшний день отсутствует эффективная система восстановительного лечения и реабилитации больных дерматозами. Во многих случаях больной выписывается из стационара «под наблюдение педиатра», что в реальности означает «под собственное наблюдение». В итоге нивелируются положительные результаты, достигнутые на стационарном (ресурсоемком) этапе оказания специализированной помощи, утяжеляется течение дерматоза. Анализ деятельности кожно-венерологических учреждений регионов Урала, Сибири и Дальнего Востока показал полное отсутствие взаимодействия врачей-педиатров и дерматовенерологов в вопросах организации диспансеризации детей, больных хроническими дерматозами. При анализе отчетов о работе на каждом этапе (амбулаторном, стационарном) установлено, что эффективность каждого этапа заявляется как высокая, однако в целом, несмотря на возрастающие финансовые вложения, сохраняется рост числа больных с тяжелыми, осложненными, инвалидизирующими формами заболеваний среди детского населения.

В 2009 г. изменился порядок направления детей на реабилитацию в санаторно-курортные учреждения федерального уровня (приказ от 27 марта

2009 г. № 138н). Согласно приказу в санаторно-курортные учреждения федерального уровня больные направляются из учреждений, находящихся в ведении Минздравсоцразвития РФ, оказывающих специализированную помощь. Таких учреждений, оказывающих дерматовенерологическую помощь детям, в стране — единицы.

За период 2006—2008 гг. ни на федеральном, ни на региональном уровне не были внедрены комплексные программы, подкрепленные нормативными документами, направленные на повышение доступности и результативности оказания специализированной помощи детям и подросткам, страдающим хроническими дерматозами. Не было разработано ни организационных, ни лечебных технологий оказания дерматологической помощи этим пациентам на амбулаторном и госпитальном этапах. Единичные приказы по отдельным регионам носили узконаправленный характер, не предусматривали взаимосвязи и преемственности амбулаторно-поликлинического, госпитального и восстановительного этапов, диспансеризации в целом.

Заболеваемость дерматозами среди детского населения (0—14 лет) не только остается на высоком уровне, но и продолжает стабильно возрастать. Так, в 2007 г. по отношению к 2005 г. она возросла на 9,6% и составила 11715,5 на 100 000 соответствующего населения (в 2005 г. 11037,6 — на 100 000 соответствующего населения). Как видно из табл. 1, наиболее значимый (на 9,8%) рост заболеваемости дерматозами среди детей от 0 до 14 лет отмечался в Уральском федеральном округе (ФО). Приведенные выше официальные данные о заболеваемости дерматозами не могут считаться полными, так как в последние годы с введением в номенклатуру спе-

Таблица 1

Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки, в том числе атопическим дерматитом, у детей в возрасте от 0 до 14 лет включительно на территориях Урала, Сибири и Дальнего Востока

Субъект Федерации	2005 г.		2006 г.		2007 г.		2008 г.	
	абс.	на 100 000 соответствующего населения						
Уральский ФО	222 250	11 555,5	235 849	12 485,5	246 439	13 099,1	245 730	13 038,4
Свердловская обл.	67 370	10 542,9	67 088	10 610,1	68 339	10 889,2	64 914	10 284,3
Курганская обл.	17 894	11 736,2	19 592	13 109,7	19 926	13 739,9	19 389	13 533,9
Челябинская обл.	53 999	10 097,2	56 042	10 714,3	62 670	12 071,8	64 449	12 414,0
Тюменская обл.	82 987	13 899,3	93 127	15 817,9	95 504	16 290,2	96 978	16 407,9
Ханты-Мансийский АО	33 321	12 020,1	34 754	12 652,1	31 995	11 732,5	29 411	10 681,7
Ямало- Ненецкий АО	16 746	15 535,6	17 491	16 370,6	17 939	16 965,0	18 228	17 276,1
Сибирский ФО	330 154	10 302,2	336 741	10 747,2	347 087	11 175,2	330 515	10 644,2
Дальневосточный ФО	132 101	12 177,8	131 693	12 455,3	132 727	12 682,3	137 002	13 161,2

циальностей врачей-аллергологов, иммунологов дети и подростки, больные хроническими дерматозами, обращаются и наблюдаются у различных специалистов одновременно.

Среди всех больных с впервые признанной инвалидностью (ВПИ) за период 2000—2007 гг. наибольший удельный вес (54,66%) приходится на детей от 0 до 14 лет. Доля взрослых составляет 36,91%, подростков 15—17 лет — 8,43%. Интенсивные показатели ВПИ по причине заболеваний кожи представлены в табл. 2. Анализ динамики средних значений интенсивных показателей ВПИ населения Свердловской области за два трехлетних периода (2002—2004 гг., 2005—2007 гг.) выявил тенденцию к их росту на 18,2% среди взрослых (соответственно с 0,11 до 0,13), в то время как среди детской популяции (0—17 лет) отмечено снижение уровня инвалидности на 29,4% (с 0,85 до 0,60).

В структуре ВПИ по причине заболеваний кожи в Свердловской области среди детей от 0 до 14 лет наибольший удельный вес (78,56%) занимает атопический дерматит. Второе ранговое место приходится на псориаз (7,88%), доля врожденных анома-

лий (ихтиоз, эпидермолиз и др.) составляет 4,15%, гипертрофических поражений кожи (келоидные рубцы и др.) — 3,28%, гнездной алопеции — 2,63%. Суммарный удельный вес прочих дерматозов (парапсориаз, красный плоский лишай, крапивница, витилиго, гипертрихоз, красная волчанка и др.) составил 3,28%. Анализ нозологической структуры ВПИ у подростков (15—17 лет) показал, что 51,47% случаев обусловлены атопическим дерматитом. Псориаз как причина инвалидности в отличие от возрастной группы детей до 14 лет занимает значительное место и составляет 27,94% от всех случаев ВПИ. Обращает на себя внимание, что среди причин инвалидности высока доля гнездной алопеции (8,82%). Удельный вес врожденных аномалий — 5,88%, гипертрофических поражений кожи — 1,47%. На прочие дерматозы в сумме приходится 4,42% случаев (табл. 3).

Показатели инвалидности являются одним из критериев результативности диспансерного наблюдения больных и могут служить объективным обоснованием для разработки программ, направленных на повышение качества и доступности спе-

Таблица 2

Интенсивный показатель ВПИ по причине заболеваний кожи населения Свердловской области в 2001—2007 гг. (число случаев на 10 000 населения)

Год	Все население	Взрослые (старше 18 лет)	Дети от 0 до 17 лет
2001	0,03	0,10	1,04
2002	0,29	0,08	1,07
2003	0,28	0,14	0,81
2004	0,23	0,12	0,66
2005	0,18	0,10	0,52
2006	0,28	0,18	0,70
2007	0,19	0,10	0,58

Таблица 3

Нозологическая структура ВПИ по причине заболеваний кожи населения Свердловской области в 2001—2008 гг., абс. (%)

Заболевание	Всего	Взрослые	Дети 0—14 лет	Дети 15—17 лет
Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы (С.84)	93 (11,08)	92 (29,30)	1 (0,22)	0
Пузырчатка (L 10)	13 (1,55)	13 (4,14)	0	0
Атопический дерматит (L 20)	415 (49,46)	21 (6,69)	359 (78,56)	35 (51,47)
Псориаз (L 40)	217 (25,86)	162 (51,59)	36 (7,88)	19 (27,94)
Гнездная алопеция (L 63)	18 (2,15)	0	12 (2,63)	6 (8,82)
Гипертрофические поражения кожи (L 91)	17 (2,03)	1 (0,32)	15 (3,28)	1 (1,47)
Врожденные аномалии (Q 82 — Q 84)	28 (3,34)	6 (1,91)	19 (4,15)	4 (5,88)
Другие нозологии	38 (4,53)	19 (6,05)	15 (3,28)	3 (4,42)
Всего	839	314 (37,43)	457 (54,47)	68 (8,10)

циализированной дерматовенерологической медицинской помощи населению.

Таким образом, отсутствие единой организационной структуры медицинской помощи детям и подросткам с хроническими дерматозами способствует повышению уровня заболеваемости, росту инвалидирующих форм и снижению качества жизни детей и подростков, больных хроническими дерматозами.

В ФГУ УрНИИДВиИ разработана модель организации специализированной помощи детям, страдающим хроническими дерматозами (см. рисунок). Модель представляет собой систему взаимодействия на этапах оказания помощи детям и подросткам, больным хроническими дерматозами, на амбулаторно-поликлиническом уровне первичного медицинского звена — врачей общей практики (семейных врачей), педиатров и врачей дерматовенерологов, а также на этапе специализированной медицинской помощи в условиях стационара (приоритетная справка по заявке на патент № 2009502787/49 от 08.10.2009 г.) [1].

Амбулаторно-поликлиническая помощь детям и подросткам с хроническими дерматозами оказывается врачами общей практики (семейными врачами) и врачами-педиатрами. В соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 17.01.2005 № 84 «О порядке осуществления деятельности врачей общей практики (семейного врача)» врач общей практики (семейный врач) — врач, прошедший специальную многопрофильную подготовку по оказанию первичной медико-санитарной помощи членам семьи независимо от их пола и возраста. Врач общей практики (семейный врач) осуществляет профилактическую работу, направленную на выявление ранних и скрытых форм заболеваний, социально значимых болезней и факторов риска путем диспансеризации прикрепившегося контингента в установленном порядке, в том числе детей и инвалидов. При необходимости врач общей практики (семейный врач) направляет больных на консультации к специалистам для стационарного и восстановительного лечения; организует и проводит лечение пациентов в амбулаторных условиях, дневном стационаре и стационаре на дому; выдает заключение о необходимости направления пациентов по медицинским показаниям на санаторно-курортное лечение; организует совместно с органами социальной защиты медико-социальную помощь социально незащищенным группам населения (одиноким, инвалидам, хроническим больным, нуждающимся в уходе).

Врач-педиатр формирует врачебный участок из прикрепившегося контингента; проводит диагностическую и лечебную работу на дому и в амбулаторных условиях; осуществляет работу по охране репродуктивного здоровья подростков; организует и принимает участие в проведении профилак-

тических осмотров детей раннего возраста, а также детей в декретированные возрастные сроки; разрабатывает комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий, обеспечивает контроль за выполнением режима, рационального питания, своевременного проведения мероприятий по профилактике у детей алиментарных расстройств, других заболеваний; обеспечивает своевременное направление детей на консультации к врачам-специалистам, при соответствующих показаниях — на госпитализацию; проводит динамическое наблюдение за детьми с хронической патологией, состоящими на диспансерном учете, их своевременное оздоровление и анализ эффективности диспансерного наблюдения; обеспечивает работу стационара на дому, выполнение индивидуальных программ реабилитации детей-инвалидов; проводит организацию дополнительного лекарственного обеспечения детей, имеющих право на получение набора социальных услуг; выдает заключение о необходимости направления детей в санаторно-курортные учреждения; обеспечивает медицинскую помощь юношам в период подготовки к военной службе; проводит подготовку медицинской документации по переводу детей по достижении соответствующего возраста в городскую (районную) поликлинику; ведет медицинскую документацию в установленном порядке, анализируя состояние здоровья контингента, прикрепленного к врачебному педиатрическому участку, и деятельности врачебного педиатрического участка.

Табели оснащения кабинетов врачей общей практики (семейных врачей) и участковых педиатров не предусматривают оборудования, необходимого для оказания специализированной помощи больным дерматовенерологического профиля и, как следствие, проведения дифференциальной диагностики и назначения адекватного и своевременного лечения.

На должность врача-дерматовенеролога назначается специалист, имеющий высшее медицинское образование и прошедший послевузовскую подготовку в интернатуре и клинической ординатуре по специальности «дерматовенерология» (в том числе прошедший профессиональную переподготовку по дерматовенерологии до 2000 г. в объеме более 500 ч.).

Амбулаторно-поликлиническое подразделение кожно-венерологического учреждения в своей структуре предусматривает наличие кабинета для оказания помощи детскому населению. При первом самостоятельном обращении к дерматовенерологу на прием либо по направлению смежных специалистов необходимо провести уточнение клинического диагноза, оценить тяжесть течения заболевания в целом и конкретного обострения процесса. При необходимости дерматовенерологом назначается определенный в Стандарте объем обследования и лечения. При отсутствии эффекта возможно

проведение лечения в условиях дневного стационара при диспансере.

Стационарное отделение организуется для лечения детей, больных хроническими дерматозами, нуждающихся в квалифицированном круглосуточном медицинском наблюдении. Структура стационарного отделения формируется с учетом потребностей детского населения субъекта Федерации в специализированной стационарной дерматовенерологической помощи. В структуре стационарного отделения может функционировать стационар дневного пребывания. Стационарное отделение должно осуществлять свою деятельность в соответствии с утвержденными стандартами и медицинскими технологиями. Прием, перевод в другие лечебно-профилактические учреждения, выписка пациентов, в том числе иногородних, осуществляются в соответствии с установленным порядком. На больного, находящегося в стационарном отделении, заводится история болезни и оформляется информированное добровольное согласие законного представителя ребенка на обследование и лечение. При выписке из стационарного отделения на больного заполняется лечащим врачом эпикриз, подписываемый заведующим отделением, и информированное согласие законного представителя ребенка относительно исхода заболевания. При наличии медицинских показаний и отсутствии противопоказаний для санаторно-курортного лечения проводится медицинский отбор в соответствии с Порядком медицинского отбора и направления больных на санаторно-курортное лечение.

Участковый врач-педиатр и врач общей практики (семейный врач) имеют следующую степень компетентности и ответственности при организации медицинской помощи детям и подросткам с хроническими дерматозами:

- осуществляют первичный прием и направление детей на консультацию к дерматовенерологу и другим специалистам при соответствующих показаниях;
- проводят рекомендованную дерматовенерологом диагностическую и профилактическую работу;
- участвуют в реализации комплекса лечебно-оздоровительных мероприятий, контролируют выполнение антигенного и оздоровительного режима и других рекомендаций;
- обеспечивают своевременное направление детей, больных хроническими дерматозами, на повторную консультацию к дерматовенерологу и другим специалистам при отсутствии эффекта от проводимого лечения или при развитии побочных реакций;
- обеспечивают строгое соблюдение рекомендаций дерматовенеролога по организации лечения в условиях стационара на дому для детей, больных хроническими дерматозами;
- обеспечивают выполнение индивидуальных программ реабилитации детей-инвалидов, страдающих хроническими дерматозами;
- осуществляют проведение дополнительного лекарственного обеспечения детей, имеющих право на получение набора социальных услуг;
- выдают заключение, по рекомендации дерматовенеролога, о необходимости направления детей в санаторно-курортное учреждение;
- проводят обучение родителей по вопросам ухода, реабилитации детей с хроническими дерматозами, а также обеспечивают врачебное консультирование детей по проблемам профессиональной ориентации.

При оказании медицинской помощи детям и подросткам врач-дерматовенеролог имеет следующую степень компетентности и ответственности:

- в поликлинических условиях (кабинет специалиста) проводит комплекс диагностических мероприятий;
- в случае неэффективности терапии либо для уточнения диагноза направляет больного в профильное специализированное лечебно-профилактическое учреждение;
- в профильном специализированном лечебно-профилактическом учреждении уточняется диагноз с проведением дополнительных лабораторных исследований, в том числе осуществляется забор материала для морфологического исследования;
- проводится лечение в амбулаторно-поликлинических условиях, корректировка ранее проводимой терапии;
- в случае неэффективности терапии дети и подростки, больные хроническими дерматозами, направляются на стационарное лечение, в том числе в условиях дневного стационара;
- проводит отбор больных для лечения с использованием высоких технологий;
- определяет план диспансерного наблюдения.

Для оценки результативности взаимодействия и преимущества врачей общей практики (семейных врачей), педиатров и дерматовенерологов в обеспечении медицинской помощи детям, больным хроническими дерматозами, ФГУ УрНИИДВиИ разработаны медико-социальные показатели, представленные в табл. 4.

Контроль качества медицинской помощи осуществляется в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 24.09.2008 № 513н «Об организации деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (с изменениями и дополнениями), Методическими рекомендациями, утвержденными приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 26.05.2008 № 111 «Об организации контроля объемов и качества медицинской помощи при осуществлении обязательного медицинского страхования», приказом Минздрав-

Таблица 4

Медико-социальные показатели результативности взаимодействия и преемственности врачей общей практики (семейных врачей), педиатров и дерматовенерологов при оказании помощи детям, больным хроническими дерматозами

Показатель	Формула расчета
Удельный вес детей, обратившихся к педиатру, врачу общей практики (семейному врачу) с кожной патологией и направленных к дерматовенерологу для уточнения диагноза	Число детей, направленных педиатром, врачом общей практики (семейным врачом) к дерматовенерологу / Общее число детей, обратившихся к педиатру, врачу общей практики (семейному врачу) с патологией кожи × 100%
Удельный вес детей с установленным педиатром, врачом общей практики (семейным врачом) дерматологическим диагнозом, направленных к дерматовенерологу	Число детей, направленных педиатром, врачом общей практики (семейным врачом) дерматологическим диагнозом × 100%
Удельный вес детей, больных хроническими дерматозами, обследованных в полном объеме ¹ на каждом этапе оказания помощи	Число детей, больных хроническими дерматозами, обследованных в полном объеме ¹ / Общее число детей, больных хроническими дерматозами × 100%
Удельный вес детей, больных хроническими дерматозами, состоящих на диспансерном учете	Число детей, больных хроническими дерматозами, состоящих на диспансерном учете / Общее число детей, больных хроническими дерматозами, прикрепленных к участку × 100%
Удельный вес детей, больных хроническими дерматозами, госпитализированных в стационар	Число госпитализированных детей с заболеваниями кожи / Общее число детей, больных хроническими дерматозами, нуждавшихся в госпитализации × 100%
Удельный вес детей, состоявших на диспансерном учете, переведенных в группу с длительной клинической ремиссией	Число детей, состоявших на диспансерном учете, в группе с декомпенсированным течением дерматоза / Число детей, переведенных в группу с компенсированным течением дерматоза × 100%
Удельный вес детей, больных хроническими дерматозами, получивших санаторно-курортное лечение	Число детей, больных хроническими дерматозами, получивших санаторно-курортное лечение / Общее число детей, состоявших на диспансерном учете с хроническими дерматозами × 100%
Динамика дней временной нетрудоспособности родителей по уходу за детьми, больными хроническими дерматозами	Общее количество дней нетрудоспособности родителей по уходу за детьми за предыдущий год / Общее количество дней нетрудоспособности родителей по уходу за детьми за текущий год × 100%
Динамика числа детей, впервые и повторно признанных инвалидами по причине кожного заболевания	Общее количество детей, получивших инвалидность по причине кожного заболевания / Общее количество детей, состоявших на диспансерном учете по причине кожного заболевания × 100%
Охват детей, больных хроническими дерматозами, мероприятиями по обеспечению лекарственными средствами (имеющих право на данную льготу)	Число детей, больных хроническими дерматозами, получивших льготное лекарственное обеспечение / Общее число детей, больных хроническими дерматозами, имевших право на льготное лекарственное обеспечение × 100%
Охват родителей и подростков процессом обучения в «школах для больных хроническими дерматозами»	Число родителей и подростков, посещавших «школу для больных хроническими дерматозами» / Общее число детей, больных хроническими дерматозами, состоявших на диспансерном учете
Показатель удовлетворенности качеством медицинской помощи	Число родителей детей, больных хроническими дерматозами, удовлетворенных процессом и результатом оказания медицинской помощи / Общее число детей, больных хроническими дерматозами × 100%

¹ В соответствии с федеральными стандартами.

соцразвития России от 19.04.2007 № 283 «Критерии оценки эффективности работы врача-педиатра участкового» с заполнением «Карты экспертной оценки качества медицинской помощи» и «Журнала оценки качества медицинской помощи».

При оказании амбулаторно-поликлинической помощи детям, больным хроническими дерматозами, определены показатели деятельности врача общей практики (семейного врача), педиатра и дерматовенеролога [1]. ФГУ УрНИИДВиИ разработана и научно обоснована система обеспечения контроля качества дерматовенерологической помощи, разделы, принципы и механизмы практического применения которой детально освещены

в монографии «Организационно-процессуальные аспекты оказания дерматовенерологической помощи в условиях реформирования здравоохранения» и в монографии «Дерматовенерология: принципы и методология планирования ресурсного обеспечения с учетом современных задач и лицензионных требований» [2, 3].

Анализ сложившейся ситуации, основанный на оценке работы кожно-венерологических учреждений Свердловской области, экспертной работы во время выездов на другие территории Урала, Сибири и Дальнего Востока, позволил сформировать основные положения проекта приказа «О совершенствовании специализированной помощи детям и под-

росткам, больным хроническими дерматозами» и Положение о главном внештатном специалисте-дерматовенерологе по работе с детьми и подростками. Главный внештатный специалист, отвечающий за оказание специализированной дерматовенерологической помощи детям и подросткам с хроническими дерматозами, отслеживает своевременность и обоснованность направления на госпитализацию с использованием ряда индикаторов, а также обеспечивает предоставление больным своевременной адекватной специализированной помощи [1].

Внедрение разработанной ФГУ УрНИИДВиИ системы взаимодействия первичного медицинского звена и врачей-дерматовенерологов при оказании специализированной помощи детям и подросткам, больным хроническими дерматозами, позволило

повысить качество и доступность специализированной помощи детям, предотвратить рост числа осложненных форм дерматозов и случаев инвалидности по причине заболеваний кожи и подкожной клетчатки.

Литература

1. Кунгуров Н.В., Торопова Н.П., Кениксфест Ю.В. И соавт. Современные подходы к организации специализированной помощи детям, больным хроническими дерматозами. Курган: Изд. «Зауралье», 2009; 210.
2. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В. Организационно-процессуальные аспекты оказания дерматовенерологической помощи в условиях реформирования здравоохранения. Екатеринбург: Изд. Уральского университета, 2007; 274.
3. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Рогинко Н.И. и др. Дерматовенерология: принципы и методология планирования ресурсного обеспечения с учетом современных задач и лицензионных требований. Екатеринбург: Изд. «Чароид», 2008; 294.

К ВОПРОСУ О НОВОМ В СПЕЦИАЛЬНОСТИ: ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А.А. КУБАНОВА, И.Н. ЛЕСНАЯ, С.Г. ЧУБ

Revisited new data in the specialty: organizational and practical aspects

A.A. KUBANOVA, I.N. LESNAYA, S.G. CHUB

Об авторах:

А.А. Кубанова — главный внештатный дерматовенеролог и косметолог Минздравсоцразвития РФ, директор ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор

И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-клинической работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н

С.Г. Чуб — врач-хирург консультативно-диагностического центра ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

Проведен анализ действующих нормативно-правовых актов и методических документов по оказанию косметологической помощи населению Российской Федерации. Отражено содержание основных нормативных документов, регулирующих порядок введения новой специальности «косметология».

Ключевые слова: косметология, организация, оказание медицинской помощи, профессиональное образование.

The authors analyzed the current normative and legal acts and methodical guidelines for rendering cosmetology aid to the population of the Russian Federation. The article describes the content of major normative documents regulating the procedure for introducing cosmetology as a new area of specialization.

Key words: cosmetology, medical aid, professional education

В условиях модернизации российского здравоохранения стратегической задачей является обеспечение качества предоставляемой медицинской помощи населению Российской Федерации.

Приказом министра здравоохранения России от 23 апреля 2009 г. № 210н введена специальность «косметология» [1].

Одной из основных предпосылок введения новой медицинской специальности — «косметология» — послужили многочисленные жалобы, судебные иски пациентов, не удовлетворенных качеством оказания косметологической помощи. Пациенты были недовольны результатами лечения, неоправданно высокими ценами и отсутствием гарантий безопасности предоставляемых услуг. По сложившейся в Российской Федерации практике косметологические услуги более чем в 99% случаев оказываются в учреждениях частных форм собственности. При этом значительная доля денежных средств, получаемых в области «индустрии красоты», направляется не на развитие косметологической помощи, а на получение сверхприбыли.

Известно, что многие организации, оказывающие косметологические и косметические услуги на-

селению в нарушение российского законодательства и нормативно-правовых актов зачастую располагаются в непригодных помещениях, используют не разрешенные к медицинскому применению аппаратуру, препараты и технологии; к оказанию медицинской помощи привлекаются лица, не имеющие специального, а в ряде случаев и медицинского образования.

Тем самым нарушаются права пациентов на получение квалифицированной, качественной и доступной медицинской помощи, гарантированные Конституцией Российской Федерации и Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан.

Косметология и эстетическая медицина сегодня являются одним из наиболее стремительно развивающихся и востребованных направлений медицины, имеющих интегральные связи со многими медицинскими фундаментальными и прикладными специальностями — эндокринологией, гинекологией, геронтологией, молекулярной и многомерной биологией (геномикой, протеомикой, метаболомикой и др.).

В связи с этим возникла необходимость пересмотра организационных вопросов оказания лечебной помощи по профилю «косметология» и системы профессиональной подготовки врачей-косметологов с учетом современных диагностических и лечебных

технологий, соответствующих мировой медицинской науке, а также разработки нового современного подхода к профилактике и коррекции инволюционных изменений и восстановлению эстетических дефектов покровных тканей человеческого организма (кожи и ее придатков, подкожной жировой клетчатки и поверхностных мышц).

Для решения указанных задач по поручению Минздравсоцразвития России экспертами профильной комиссии разработаны «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «косметология» и типовая программа дополнительного профессионального образования врачей по указанной специальности.

Порядок оказания специализированной косметологической помощи — нормативный документ, регулирующий вопросы оказания медицинской косметологической помощи населению Российской Федерации.

Проект приказа Минздравсоцразвития России «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «косметология» разработан в соответствии со ст. 37.1 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 и направлен на приведение в соответствие с действующими нормативно-правовыми актами и методическими документами.

В соответствии с п. 4.1. Правил подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации, утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 13 августа 1997 г. № 1009, проект приказа был опубликован на официальном сайте Минздравсоцразвития России 26.04.2010 с целью информирования, его публичного обсуждения и последующей доработки с учетом замечаний и предложений заинтересованных лиц [2—6].

С момента публикации в проекте Порядка были переработаны отдельные разделы и положения, уточнены формулировки и термины.

Медицинская помощь по профилю «косметология» не относится к Программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и будет финансироваться только за счет внебюджетных источников. Не подлежит финансированию за счет средств бюджетов и обучение по косметологии специалистов с высшим и средним медицинским образованием.

В проекте Порядка содержатся требования, предъявляемые к площадям и стандартам оснащения кабинетов, которые соответствуют СанПиНам 2.1.3.1375-03 и Методическим указаниям МосМУ 2.1.3.001-2001 «Организация и осуществление санитарно-гигиенического надзора за лечебно-профилактическими учреждениями (отделениями) косметологического профиля и косметическими кабинетами», Центра государственного

санитарно-эпидемиологического надзора в Москве от 30.07.2001 № 839 [7, 8].

В соответствии со ст. 39 Федерального закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «соблюдение санитарных правил является обязательным для граждан, индивидуальных предпринимателей и юридических лиц». Соблюдение требований санитарного законодательства в действующих лечебно-профилактических учреждениях (отделениях) косметологического профиля и косметических кабинетах, независимо от их организационно-правовых форм и форм собственности, обеспечивает безопасность пациентов и повышение качества оказания медицинской помощи, а их «несоблюдение создает угрозу жизни или здоровью человека, а также угрозу возникновения и распространения заболеваний» (ст. 1 вышеуказанного федерального закона).

В проекте Порядка указано, что лечебную помощь по профилю «косметология» могут предоставлять медицинские организации независимо от форм собственности и ведомственной принадлежности. В соответствии с антимонопольным законодательством Российской Федерации учреждениям и организациям государственной и негосударственных форм собственности предоставляются равные права на оказание данного вида медицинской помощи.

Право на оказание платных медицинских услуг учреждениям государственных форм собственности предоставлено ст. 12, 13 и 20 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (так, в ч. 5 ст. 20 Основ указано: «Граждане имеют право на дополнительные и иные медицинские услуги на основе программ добровольного медицинского страхования, а также за счет средств предприятий, учреждений и организаций, своих личных средств и иных источников, не запрещенных законодательством Российской Федерации») и осуществляется в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 13.01.1996 № 27 «Об утверждении правил предоставления платных медицинских услуг населению медицинскими учреждениями», а также на основании ч. 3 ст. 50 Гражданского кодекса Российской Федерации.

Как определено Конституционным судом Российской Федерации, возмездное оказание медицинских услуг представляет собой реализацию гарантируемой в России свободы экономической деятельности, права каждого на свободное использование своих способностей и имущества для предпринимательской и иной не запрещенной законом экономической деятельности (ч. 1 ст. 8, ч. 1 ст. 34 Конституции РФ) и проводится медицинскими учреждениями в рамках соответствующих договоров. Гражданский кодекс РФ не содержит запрета некоммерческим организациям оказывать платные медицинские услуги населению в дополнение к гарантированному

объему бесплатной медицинской помощи. Включение в соответствии с предписанием пункта 2 ст. 779 Гражданского кодекса РФ в механизм правового регулирования отношений, возникающих в связи с оказанием платных медицинских услуг, норм гражданского законодательства: признание равенства участников регулируемых им отношений, неприкосновенности собственности, свободы договора, необходимости беспрепятственного осуществления гражданских прав, обеспечения восстановления нарушенных прав, их судебной защиты (пункт 1 ст. 1 Гражданского кодекса РФ), — не противоречит ст. 41 (ч. 1) Конституции Российской Федерации, а, напротив, направлено на их обеспечение и создает — наряду с положениями других федеральных законов — необходимую правовую основу предоставления гражданам платной медицинской помощи (определение Конституционного суда Российской Федерации от 6 июня 2002 г. № 115 — О).

В Порядке приводится определение понятия медицинской помощи по профилю «косметология»:

Медицинская косметологическая помощь населению — это комплекс медико-психологических и реабилитационных мероприятий, направленных на сохранение, восстановление или искусственное создание функциональных и эстетически видимо неизменных покровных тканей человеческого организма (кожи и ее придатков, подкожной жировой клетчатки и поверхностных мышц).

В структуре Порядка выделены в отдельные разделы виды медицинской помощи, работы и услуги, оказываемые по профилю косметология:

- коррекция врожденных и приобретенных морфофункциональных нарушений в составе покровных тканей человеческого организма, применение многокомпонентных факторов воздействия на покровные ткани человеческого организма (фармацевтические, физиотерапевтические, клеточные, тканевые и другие технологии);
- медицинский камуфляж (маскировка) косметических недостатков, не поддающихся коррекции, для улучшения социальной адаптации и психологической реабилитации пациентов;
- осуществление реабилитационных мероприятий после хирургического, химиотерапевтического, лучевого, медикаментозного воздействия;
- информирование населения о гигиенических рекомендациях по профилактике преждевременного старения и инволюционной дегенерации кожи и ее придатков, подкожной жировой клетчатки и мышечного аппарата.

В Порядке также определены:

- алгоритм действий врача-косметолога при первичных и повторных обращениях пациента;
- разрешенные к выполнению медицинские процедуры и манипуляции;

- регламентирован порядок действия среднего медицинского персонала и перечень медицинских процедур и манипуляций, им выполняемых;
- основные методы и средства воздействия на покровные ткани человеческого организма;
- виды обезболивания, применяемые при различных косметологических процедурах;
- алгоритм действий врача при выявлении злокачественных новообразований кожи и/или ее придатков.

В структуре Порядка приведены и подробно описаны:

- положение об организации деятельности кабинета и отделения косметологии, включающее перечень медицинских услуг и манипуляций, осуществляемых в них врачом и средним медицинским персоналом;
- требования к организации кабинетов (в том числе табель оснащения лечебным и диагностическим оборудованием) и квалификации персонала косметологических учреждений;
- рекомендуемые штатные нормативы медицинского персонала.

Таким образом, разработанный Порядок представляет собой нормативный акт, регламентирующий практическую деятельность медицинских учреждений в вопросах оказания лечебной помощи, организации, кадрового и материально-технического оснащения.

Как известно, в 1982 г. Министерством здравоохранения СССР был издан приказ № 1290 «О мерах по улучшению косметологической помощи населению».

Этот приказ, утвержденный в декабре 1982 г., отражал уровень развития медицины в 80-е годы прошлого столетия и на сегодняшний день содержит морально устаревшие подходы и принципы организации косметологической помощи.

Например, согласно положениям приказа № 1290 в задачи косметологической лечебницы и в должностные обязанности врача-косметолога входил прием больных дерматозами, что являлось дублированием функций кожно-венерологических диспансеров и врача-дерматовенеролога.

За последние десятилетия передовые достижения мировой медицинской науки легли в основу нового направления — эстетической и антивозрастной медицины, базирующейся на синтезе многих смежных специальностей. В этой связи назрела необходимость пересмотра принципов подготовки специалистов, работающих в этой области.

В соответствии со ст. 54 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 «Право на занятие медицинской и фармацевтической деятельностью в Российской Федерации имеют лица, получившие высшее или среднее медицинское и фармацевтическое образование в Российской Федерации, имеющие

диплом и специальное звание, а на занятие определенными видами деятельности, перечень которых устанавливается Министерством здравоохранения Российской Федерации, — также сертификат специалиста и лицензию».

До введения специальности «косметология» преподавание предмета осуществлялось в различных образовательных учреждениях государственных форм собственности и коммерческих организациях. Понятие предмета «косметология» трактовалось достаточно произвольно, а подготовкой специалистов преподаватели занимались по своему усмотрению. В ряде случаев к преподаванию предмета привлекались лица, не обладающие необходимыми знаниями и специальной подготовкой. Типовой программы обучения по косметологии не существовало, в каждом вузе действовала своя учебная программа, значительная часть которой (более 60%) была повторением программы обучения дерматовенерологии. Кроме того, в образовательном процессе широко практиковались выездные циклы, в которых, в погоне за прибылью, в число обучающихся зачислялись не только врачи различных специальностей, а иногда и лица, не имеющие медицинского образования. Но при этом по завершении обучения обозначенным лицам выдавались документы государственного образца.

Практиковалась система неконтролируемой выдачи свидетельств и удостоверений о получении образования в косметологии, при этом подготовка специалистов проводилась на коммерческой основе, часто с оплатой за наличный расчет, без оформления документов, предусмотренных Порядком оказания платных образовательных услуг, утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 5 июля 2001 г. № 505.

Приказом Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г. № 415н утверждены Квалификационные требования и Порядок получения дополнительного образования для специалистов, работающих по профилю «косметология». Указанные требования являются унифицированными, обязательными для всех медицинских специальностей и не носят какого-либо исключительного характера. В них подразумевается, что врач-косметолог может осуществлять деятельность по оказанию медицинской помощи населению по конкретному профилю только после получения дополнительного послевузовского образования.

Уровнем профессионального образования для врача-косметолога является высшее профессиональное образование по специальностям «лечебное дело» или «педиатрия», далее интернатура или ординатура по специальности «дерматовенерология» и профессиональная переподготовка по косметологии.

На сегодняшний день типовая программа дополнительного профессионального образования вра-

чей по косметологии утверждена в установленном порядке Минздравсоцразвития России.

Программа профессиональной переподготовки разработана для специалистов, имеющих образование по дерматовенерологии, является продолжением их профессионального обучения для получения дополнительной специальности «косметология» и рассчитана на 576 ч.

Программа построена по модульному принципу с использованием системного подхода. Она не содержит дублирования разделов и тем, относящихся к предмету дерматологии, и дает возможность специалистам получить знания по морфофункциональным характеристикам покровных тканей человеческого организма в различные возрастные периоды, их интеграционным связям, способам и методам воздействия на их функциональное состояние; осуществлению реабилитационных мероприятий и профилактике преждевременного и физиологического старения, инволюционной деградации кожи и ее придатков, подкожной жировой клетчатки и мышечного аппарата.

На основании типовой программы образовательные учреждения субъектов Российской Федерации должны разработать и утвердить рабочие программы по специальности «косметология» и после этого начать обучение специалистов.

Таким образом отпадет необходимость для врачей регионов выезжать на другие территории для получения образования, что тем самым позволит избежать дополнительных расходов на обучение, проживание и питание.

К кафедрам образовательных учреждений высшего профессионального образования/дополнительного профессионального образования для организации образовательного процесса по косметологии должны предъявляться требования, касающиеся полноценного кадрового и материально-технического обеспечения.

Для организации обучения по косметологии образовательное учреждение должно располагать необходимым набором помещений, современными аудиовизуальными средствами обучения, медицинским оборудованием, изделиями медицинского назначения и расходными материалами (см. таблицу).

Наряду с учебными помещениями для проведения теоретических занятий необходимо наличие полноценной клинической базы, позволяющей проводить практические занятия по всем разделам учебной программы, что даст возможность обучающемуся получить навыки и умения самостоятельно выполнять основные работы, услуги и манипуляции, осуществляемые в косметологии.

Подготовка специалистов по утвержденной программе дополнительного профессионального образования по косметологии станет гарантией обеспечения качественной и безопасной медицинской помощи населению Российской Федерации.

Таблица

Примерные требования к кафедре образовательного учреждения высшего профессионального образования/дополнительного профессионального образования, для осуществления дополнительного профессионального образования врачей по косметологии

Кафедры кожных и венерических болезней (дерматовенерологии) медицинских университетов, академий, институтов, осуществляющие базовую подготовку по дисциплине (специальности) «Дерматовенерология» на этапах додипломного и/или последипломного обучения.	При расположении кафедры на базе клиники кожных и венерических болезней, входящей в состав структурных подразделений образовательного учреждения — наличие в структуре клиники отделения косметологии, косметологических кабинетов, организованных в соответствии с требованиями Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Косметология»
	При расположении кафедры (на договорной основе) на базе лечебного (научного) учреждения, не входящего в состав структурных подразделений образовательного учреждения — наличие в структуре лечебного (научного) учреждения отделения косметологии, косметологических кабинетов, организованных в соответствии с требованиями Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Косметология»
Штатное обеспечение	
Штатные преподаватели: Профессора (ставки: 1 и более), доценты (ставки: 2 и более), ассистенты (ставки: 2 и более), лаборанты (ставки: 1 и более). Совместители: внешние и внутренние, в том числе на условиях почасовой оплаты — исходя из почасовой нагрузки штатных преподавателей, в соответствии с производственной необходимостью	Наличие сертификата по специальности «Дерматовенерология» — у всех сотрудников; Наличие сертификата по специальности «Косметология» — не менее чем у одного из сотрудников
Материально-техническое обеспечение	
Наличие клинической базы, позволяющей проводить занятия по разделам Учебной программы.	
Лекционная аудитория Учебные комнаты	Не менее 2
Информационное и библиотечное обеспечение	
Наличие в структуре образовательного учреждения медицинской библиотеки	Библиотечный фонд, включающий учебные пособия по дерматовенерологии и косметологии из расчета 0,25 экз. на одного обучающегося

Минздравсоцразвития России предусмотрена на щадящая схема юридической реабилитации медицинских специалистов, занятых в оказании помощи по профилю «косметология». На переходный период не отзываются выданные ранее лицензии и не отстраняются от работы специалисты, имеющие документы о полученном ранее образовании.

Приказом Минздравсоцразвития России от 9 декабря 2008 г. № 705н утвержден «Порядок совершенствования профессиональных знаний медицинских и фармацевтических работников», в котором предусмотрена возможность персонализации сроков, форм, содержания и технологий обучения, которые определяются образовательным учреждением для специалистов, имеющих различный стаж работы по специальностям:

- «Для специалистов, имеющих стаж работы по специальности 10 лет и более, обучение проводится по образовательным программам повышения квалификации. Нормативный срок прохождения повышения квалификации при любой форме обучения составляет от 100 до 500 часов аудиторных занятий.

- Для специалистов, имеющих стаж работы по специальности от 5 до 10 лет, обучение проводится по образовательным программам профессиональной переподготовки. Нормативный срок прохождения профессиональной переподготовки при любой форме обучения составляет свыше 500 часов аудиторных занятий.
- Для специалистов, имеющих стаж работы менее 5 лет, профессиональная подготовка организуется в соответствии с требованиями, определенными приказом Минздравсоцразвития России от 11 марта 2008 г. № 112н «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 20 марта 2008 г. № 11384).

Таким образом, как следует из приказа Минздравсоцразвития России, определение сроков и форм обучения будет проводиться с учетом стажа и профессиональной компетенции специалиста.

Минздравсоцразвития России, издав приказы от 11 марта 2008 г. № 112-н «О номенклатуре спе-

специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации», от 7 июля 2009 г. № 415н «Об утверждении Квалификационных требований к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения», взял под государственный контроль этот высоко востребованный сегмент рынка медицинских услуг, определил правила подготовки специалистов и порядок оказания лечебной помощи населению.

В Постановлении Правительства Российской Федерации от 22.01.07 № 30 «Об утверждении Положения о лицензировании медицинской деятельности» имеется Приложение, в котором указан Перечень работ (услуг) при осуществлении медицинской деятельности, включающий в том числе работы (услуги) по:

- косметологии (терапевтической);
- косметологии (хирургической).

Предполагается, что в связи с введением новых специальностей — «косметология» и «пластическая хирургия» вопросы оказания медицинской помощи касательно «косметологии хирургической», указанные в данном постановлении, будут относиться к перечню работ и услуг по специальности «пластическая хирургия», работы и услуги, относящиеся к «косметологии терапевтической», соответственно к специальности «косметология».

Минздравсоцразвития России подготовило обращение к Правительству РФ о внесении изменений в указанное постановление, предлагая исключить разделы «косметология терапевтическая», «косметология хирургическая» и заменить их на разделы «косметология» и «пластическая хирургия».

Таким образом, регламентирование профессионального образования специалистов-косметологов, утверждение Порядка оказания медицинской помощи по профилю «косметология», *определение единых требований к лицензированию учреждений* являются

важными шагами в реализации государственной политики в сфере здравоохранения касательно развития косметологической помощи и позволят обеспечить государственный контроль за деятельностью косметологических учреждений, исключить многочисленные факты непрофессионального оказания, установить четкие и прозрачные критерии к образованию и деятельности косметологов, что будет служить гарантией получения доступной, качественной и безопасной медицинской помощи населению Российской Федерации.

Литература

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.04.2009 г. № 210н «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации».
2. Приказ Министерства общего и профессионального образования от 18 июня 1997 г. № 1221 «Об утверждении требований к содержанию дополнительных профессиональных образовательных программ».
3. Постановление Правительства РФ от 26 июня 1995 г. № 610 «Об утверждении Типового положения об образовательном учреждении дополнительного профессионального образования (повышения квалификации) специалистов».
4. Федеральный закон от 22.08.1996 № 125-ФЗ «О высшем и послевузовском профессиональном образовании» (ред. от 28.02.2008) № 18-ФЗ от 10.02.2009; посл. ред. № 19-ФЗ от 13.02.2009 г.
5. Приказ Минздравсоцразвития России от 9.12.2008 г. № 705н «Об утверждении порядка совершенствования профессиональных знаний медицинских и фармацевтических работников».
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 7.07.2009 г. № 415н «Об утверждении Квалификационных требований к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения».
7. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.3.1375-03 «Гигиенические требования к размещению, устройству, оборудованию и эксплуатации больниц, родильных домов и других лечебных стационаров». Минздрав России, Москва, 2003 г.
8. Методические указания Мос МУ 2.1.3.001-2001 «Организация и осуществление санитарно-эпидемиологического надзора за лечебно-профилактическими учреждениями (отделениями) косметологического профиля и косметическими кабинетами» Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора г. Москва. 2001.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

Н.В. ФРИГО, И.Н. ЛЕСНАЯ, А.А. КУБАНОВ, С.В. РОТАНОВ, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, В.С. СОЛОМКА

Major directions in the development of diagnostics technologies in dermatovenerology

N.V. FRIGO, I.N. LESNAYA, A.A. KUBANOV, S.V. ROTANOV, L.F. ZNAMENSKAYA, V.S. SOLOMKA

Об авторах:

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

И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-клинической работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н

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

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

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

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

В обзоре освещены основные направления развития лабораторной диагностики ИППП и дерматозов в Российской Федерации. Рассмотрены стратегически определяющие направления развития диагностических подразделений дерматовенерологических учреждений (трехуровневая структура оказания лабораторной помощи, централизация, автоматизация, стандартизация исследований, осуществление внешнего и внутрилабораторного контроля качества, внедрение лабораторных информационных технологий и систем передачи лабораторной информации). Обоснованы приоритетные направления диагностики ИППП (этиологическая диагностика, ускорение лабораторного цикла обследования пациентов, определение резистентности возбудителей к антимикробным препаратам, молекулярный мониторинг распространения ИППП) и дерматозов (верификация диагноза, выявление органной патологии, маркерная диагностика, профилактика и прогнозирование эффективности и безопасности терапии дерматозов).

Ключевые слова: лабораторная диагностика, ИППП, дерматозы.

This review describes major directions in the development of laboratory diagnostics of STDs and dermatoses in the Russian Federation. It also discusses strategic directions in the development of diagnostics departments in dermatovenerological institutions (three-level structure of laboratory aid, centralization, automation, standardization of tests, external and internal laboratory quality control, introduction of laboratory information technologies and laboratory information exchange systems). It also substantiates the priority directions in the diagnostics of STDs (etiological diagnostics, acceleration of the cycle of laboratory tests for patients, determination of the resistance of causative agents to antimicrobial drugs, molecular monitoring of the spreading of STDs) and dermatoses (diagnosis verification, diagnosing an organ pathology, marker diagnostics, prevention and prediction of the efficacy and safety of dermatosis treatment).

Key words: laboratory diagnostics, STDs, dermatoses.

Качественная лабораторная диагностика является одним из ключевых факторов контроля над распространением инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и дерматозов на территории Российской Федерации. Анализ диагностических ресурсов, используемых лабораториями специализированных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) дерматовенерологического профиля, проведенный Государственным научным центром дерматовенерологии (ГНЦД) в 2007—2008 гг., показал наличие

серьезных проблем, касающихся ресурсного обеспечения лабораторий, методологических принципов и эффективности проводимых лабораторных исследований, состояния системы внутрилабораторного и внешнего контроля качества [1], требующих проведения системных структурно-организационных и методологических преобразований диагностического процесса, направленных на его оптимизацию и соответствие современному уровню оказания медицинской помощи.

Наиболее рациональной в условиях современного здравоохранения представляется рекомендованная ВОЗ трехуровневая структура организации лабораторной диагностики учреждений, оказывающих ме-

дицинскую помощь больным ИППП и дерматозами, на основе централизации и применения наукоемких технологий [2—4]. При этом первый уровень должен обеспечивать потребности скрининговой диагностики ИППП и дерматозов в первичном звене здравоохранения (врачи общей практики); второй уровень предназначен для обеспечения высококвалифицированной лабораторной диагностики ИППП и дерматозов и мониторинга эффективности терапии, проводимых специалистами-дерматовенерологами в городских, областных, краевых и республиканских кожно-венерологических диспансерах.

Наиболее общим, стратегически определяющим вектором развития лабораторной диагностики в дерматовенерологии является централизация диагностических исследований и создание диагностических центров третьего уровня на базе высокотехнологичных региональных, межрегиональных и/или федеральных специализированных дерматовенерологических учреждений. Концентрация в таких центрах высокотехнологичного оборудования и инновационных методов диагностики позволит более рационально использовать научно-практический потенциал лабораторий для консультаций, разработки новых технологий, проведения циклов повышения квалификации и усовершенствования специалистов диагностических подразделений дерматовенерологических учреждений [2]. Примером таких центров в настоящее время являются ГНЦД, Уральский, Нижегородский научно-исследовательские институты, а также ряд межтерриториальных центров контроля над распространением ИППП (Городской кожно-венерологический диспансер Санкт-Петербурга, Краснодарский и Ставропольский краевые клинические кожно-венерологические диспансеры и др.).

Необходимым условием развития лабораторного обеспечения специализированной медицинской помощи в дерматовенерологии является *стандартизация лабораторных исследований* в соответствии с современным уровнем научно-технического прогресса в области медицины. Стандарт как комплекс требований, обеспечивающих необходимое клинике качество клинических лабораторных исследований, определяет тот обязательный уровень, ниже которого клинико-диагностическая лаборатория не имеет права работать. При формировании стандартов лабораторного обеспечения медицинской помощи больным ИППП и дерматозами из перечня проводимых диагностических исследований необходимо исключить рутинные, малоинформативные и несоответствующие современным требованиям методы и включить современные высокотехнологичные методы, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью. В рамках обеспечения унифицированными лабораторными исследованиями специализированной медицинской помощи больным ИППП и дерматозами представляются необходимыми раз-

работка и внедрение в практику работы лабораторий стандартных операционных процедур (СОП). Цель создания СОП — стандартизация всех этапов (преаналитического, аналитического и постаналитического) лабораторных исследований и оптимизация качества их выполнения в каждом конкретном лечебно-профилактическом учреждении.

В ходе выполнения работ по предупреждению распространения ИППП на территории Российской Федерации в рамках мероприятий подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2004 гг.)» и подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)» специалистами ГНЦД был разработан комплект стандартных операционных процедур по обеспечению всех этапов лабораторных исследований при диагностике гонореи и сифилиса. СОП были внедрены в работу 83 специализированных ЛПУ дерматовенерологического профиля, что позволило улучшить качество диагностики гонококковой инфекции и сифилиса. Планируется разработка СОП по другим ИППП.

Важным условием повышения качества исследований в клинико-диагностических лабораториях дерматовенерологических учреждений является их *планомерное и достаточное материально-техническое обеспечение*, осуществляемое в рамках программ модернизации здравоохранения и федеральных целевых программ [5]. Соответствие парка вспомогательного и измерительного лабораторного оборудования стандартному табелю оснащенности [6, 7] и отказ от использования морально и физически устаревшего и исчерпавшего свой ресурс оборудования конца 80-х годов прошлого века — также неотъемлемая составляющая мероприятий по повышению качества диагностики.

Технологическое переоснащение лабораторий определяет реальные возможности автоматического выполнения значительной части преаналитических и аналитических процедур, что обеспечивает повышение качества исследований за счет устранения субъективного фактора и ускоряет процесс исследования. Применение анализаторов, позволяющих внедрять в работу лабораторий принципиально новые методы и средства обработки данных, предъявляет повышенные требования к формированию *лабораторных информационных технологий и систем коммуникаций для передачи результатов лабораторных исследований*. Их повсеместное внедрение, формирование документации и архива изображений на основе цифровых кодеров позволит разработать стандартные программы для формирования электронных сетей — лабораторных, госпи-

тальных, а также универсальных систем архивирования, обработки и передачи данных о пациенте (телеконсультации, телеконференции, экспертные системы и т. д.). Следует, однако, отметить, что на настоящий момент в большинстве лабораторий медицинских организаций дерматовенерологического профиля наблюдается медленное и бессистемное внедрение цифровых и компьютерных технологий, низкий уровень компьютеризации.

Залогом высокого качества выполнения лабораторных исследований является наличие в лабораториях высококвалифицированных, профессионально компетентных специалистов, владеющих современными диагностическими технологиями. Проведенный ГНЦД анализ используемых диагностических ресурсов лабораторий специализированных ЛПУ дерматовенерологического профиля показал недостаточную укомплектованность лабораторий квалифицированными кадрами и отсутствие в ряде лабораторий аттестованных специалистов. В связи с данным обстоятельством важным направлением модернизации лабораторной службы в дерматовенерологии является: соблюдение принципов Болонской декларации о Зоне европейского высшего образования (1999 г.) [8] о непрерывном последипломном образовании как работников лабораторий, так и клиницистов; обеспечение лабораторий высококвалифицированными сотрудниками, закончившими клиническую ординатуру по специальности «клиническая лабораторная диагностика» и имеющими сертификат специалиста.

Одним из основополагающих факторов обеспечения качественных лабораторных исследований в дерматовенерологии является проводимый на регулярной основе внешний и внутрилабораторный контроль качества их выполнения. В течение 2004—2008 гг. ГНЦД в ходе выполнения мероприятий федеральных целевых программ была разработана и внедрена в деятельность специализированных ЛПУ дерматовенерологического профиля Система внешнего и внутрилабораторного контроля качества сифилитической инфекции [9, 10]. Впервые разработаны и прошли регистрацию в установленном порядке контрольные материалы, проведены циклы внешнего контроля качества (2004—2009 гг.), позволившие установить правильность выполнения исследований лабораториями и улучшить качество серологической диагностики сифилиса; заложены основы современной системы контроля качества микробиологических методов исследования, применяемых при ИППП [11]. Вместе с тем эта работа требует постоянных усилий и пристального внимания со стороны как руководителей управления здравоохранения, так и руководителей специализированных ЛПУ дерматовенерологического профиля.

Современные тенденции и перспективы лабораторной диагностики ИППП. Основными приоритетами лабораторных исследований при ИППП,

принятыми мировым сообществом и ведущими научно-практическими медицинскими учреждениями страны, являются: этиологическая диагностика, ускорение лабораторного цикла обследования пациентов, изучение резистентности возбудителей к антимикробным препаратам и молекулярный мониторинг распространения возбудителей ИППП.

А. *Этиологическая диагностика.* В настоящее время приоритетными в диагностике ИППП являются прямые методы исследования, при этом выявление возбудителя или его ДНК служит абсолютным подтверждением окончательного диагноза.

К приоритетным прямым методам диагностики ИППП, признаваемым мировым сообществом, относятся:

- для выявления *N.gonorrhoeae*, *T. vaginalis* — культуральная диагностика; применение метода микроскопии допускается только для определенных категорий больных (при диагностике гонококковой инфекции — для мужчин с клинически выраженными симптомами, при диагностике трихомоноза — для женщин с клинически выраженными симптомами; при этом предпочтение отдается методу влажного мазка; ПЦР может быть рекомендована только для скрининга с последующим подтверждением культуральным методом) [12, 13];
- для идентификации *C.trachomatis*, *M.genitalium*, возбудителя генитального герпеса (вирусы герпеса типов 1,2), вируса папилломы человека предпочтение отдается полимеразной цепной реакции (ПЦР) ввиду высокой чувствительности и специфичности данного метода, трудоемкости выполнения культурального и других видов исследований, применяемых для идентификации возбудителей данных ИППП. Кроме этого, при проведении ПЦР у ряда возбудителей выявляется еще и генотип (вирус герпеса, вирус папилломы человека), что может иметь решающее значение при выборе тактики ведения больных и, учитывая высокий онкогенный потенциал ряда генотипов вируса папилломы человека, при определении прогноза жизни [14, 15];
- для выявления в очагах поражения больных сифилисом *T. pallidum* приоритетным остается метод темнопольной микроскопии; метод ПЦР также может быть применен, но при условии использования тест-систем, разрешенных к медицинскому применению; тест-системы *in house*, произведенные в лаборатории, должны быть валидированы путем тестирования не менее чем 10 образцов, содержащих *T. pallidum*, полученных от больных сифилисом с положительными результатами серологических реакций на сифилис, и не менее чем 10 образцов, не содержащих *T. pallidum*, полученных от пациентов с отрицательными результатами серологических реакций на сифилис [16].

Существуют и другие методы прямой детекции возбудителей ИППП: прямая иммунофлюоресценция, иммуноферментный анализ для определения антигенов возбудителей, но они существенно уступают методам амплификации нуклеиновых кислот (прежде всего ПЦР) в чувствительности и специфичности [17—19].

Определение антител к возбудителю служит для установления предполагаемого диагноза ИППП и может быть рекомендовано только для установления диагноза сифилиса — системной хронической инфекции со сложной иммунологической перестройкой и частым скрытым течением. Диагноз сифилиса при этом подтверждается результатами нетрепонемных и трепонемных тестов, в том числе таких высокотехнологичных современных методов, как иммуноблоттинг и иммунохемилюминесценция [20—22]. Для других инфекций (гонорея, трихомоноз, урогенитальный хламидиоз, микоплазменная, папилломавирусная инфекции) определение содержания антител к возбудителю не рекомендуется, так как эти методы не выявляют период «серологического окна», когда иммунный ответ на внедрение возбудителя еще не развился; выявляемые антитела могут быть свидетелями ранее перенесенной, а не активной инфекции; тест-системы, применяемые для проведения таких исследований, нередко не обладают высокой чувствительностью и специфичностью, что не позволяет избежать ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Выявление антител к возбудителю при ИППП (кроме сифилиса) рекомендуется только для проведения эпидемиологических исследований (определение превалентности инфекции в популяции) либо при установлении этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза, когда из нижних отделов урогенитального тракта возбудитель выделить не удастся, а клинико-анамнестические данные указывают на возможность наличия ИППП.

Б. Ускорение лабораторного цикла обследования пациентов. Развитие данного направления связано с рациональной организацией лабораторного обеспечения, миниатюризацией формата исследования, использованием экспресс-диагностики, новых биомедицинских технологий и высокотехнологичных платформ для лабораторного анализа, компьютерного обеспечения.

С целью ускорения лабораторного обследования могут применяться хорошо зарекомендовавшие себя ранее методы экспресс-диагностики (реакция микропреципитации и темнопольная микроскопия при обследовании на сифилис, микроскопия мазков из уретры мужчин с симптомами гонококковой инфекции, микроскопия влажных мазков из влагалища при обследовании женщин с симптомами трихомонадной инфекции).

К современным методам, позволяющим ускорить цикл обследования пациентов, относится многопа-

раметрический анализ, позволяющий осуществлять одновременную детекцию нескольких возбудителей и/или антител к возбудителю в одном биологическом образце. К числу таких методологий относятся: биомикрочипы, мультипраймерная ПЦР, xМар-технологии, протеомная индикация патогенов.

Биочип представляет собой пластинку-носитель, на которой расположены ячейки, содержащие иммобилизованные одноцепочечные олигонуклеотиды (зонды) с уникальной последовательностью оснований. При наличии в биологическом материале ДНК искомого возбудителя происходит гибридизация зондов с ДНК микроорганизма, после чего в ячейках биочипа производится детекция молекул, меченных флюоресцентной меткой, строится профиль гибридизации и в автоматическом режиме регистрируется информация о наличии ДНК возбудителя в пробе. Наиболее значимой практической особенностью технологии ДНК-чипов является возможность анализа большого набора ДНК различных микроорганизмов в одной пробе биологического материала, что важно при проведении дифференциальной диагностики ИППП, сочетанных инфекциях, состояниях, сопровождающихся дисбалансом биотопа влагалища и т. д.

В настоящее время разработаны ДНК-чипы для выявления возбудителя туберкулеза и определения его чувствительности к противотуберкулезным препаратам, для выявления наиболее значимых хромосомных транслокаций, специфичных для разных типов лейкоза, генетической предрасположенности к развитию нарушений системы свертывания крови, артериальной гипертонии и ряду онкомаркеров, для идентификации возбудителей перинатальных инфекций: вируса простого герпеса и типов 1 и 2, цитомегаловируса, а также *C. trachomatis*, *M. hominis* и *Ur. urealyticum*, являющихся возбудителями внутриутробных и неонатальных инфекций [23, 24]. В ГНЦД разработаны ДНК-чипы для одновременной идентификации облигатных патогенов — возбудителей ИППП (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. pallidum*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, вирусы герпеса типов 1 и 2) и ряда условно-патогенных микроорганизмов — возбудителей инфекционных заболеваний мочеполовой сферы. В настоящее время в установленном порядке проводится работа по их регистрации в качестве изделий медицинского назначения.

Другой разновидностью биочипов являются белковые чипы, или иммуночипы. Принцип их работы заключается во взаимодействии антигенов (или антител), иммобилизованных на поверхности чипа, с антителами (или антигенами), содержащимися в пробе биологического материала. Результат взаимодействия регистрируется на чип-ридере посредством детекции флюоресцентного сигнала, поступающего при образовании комплекса антиген — антитело [25—27]. В настоящее время запатентованы технологии белкового чипа для диагностики рев-

матоидного артрита, птичьего гриппа, атипичной пневмонии, туберкулеза, а также для идентификации возбудителей ряда инфекционных заболеваний (гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная, герпетическая и др.) [28—33]. Сотрудниками ГНЦД разработан и запатентован иммуочип для одновременного выявления реактивных и трепонемоспецифических IgG- и IgM -антител к возбудителю сифилиса [34].

Проблема идентификации большого числа патогенов в клинической пробе в настоящее время решается с помощью мультипраймерной ПЦР, что дает возможность обнаруживать несколько инфекционных агентов в одной пробе биологического материала. В настоящее время в России и за рубежом разработаны наборы, позволяющие при проведении одной ПЦР выявлять одновременно до пяти возбудителей ИППП (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *Ur. urealyticum*, *Ur. T960*), наборы для выявления герпес-вирусов (вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр), папилломавирусов, лактобацилл и гарднереллы [24, 35—37].

Точную информацию о возбудителе способны дать и методы протеомного анализа. Самым бурно развивающимся направлением в этой области является анализ микроорганизмов с использованием матричной лазерной десорбционной ионизации в комплексе с времяпролетной масс-спектрометрией (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time Of Flight Mass-Spectrometry, MALDI-TOF MS). Метод позволяет проводить прямой масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки (прямое белковое профилирование, протеомная индикация патогенов) без фракционирования и очистки отдельных белков и получать уникальные масс-спектры с высокой точностью и разрешением. Метод отличается простотой выполнения, высокой дискриминирующей способностью и производительностью, может быть использован в рутинной практике клинических лабораторий и в научных целях. В настоящее время данным методом возможно определение более 3000 бактерий и грибов [38—42].

«Простые быстрые тесты», основанные на принципе иммунохроматографии, разработка которых была инициирована ВОЗ в рамках Международной программы «Инициатива диагностики заболеваний, передающихся половым путем (Sexual Transmitted Diseases Diagnostic Initiative (SDI))», пока не достигли статуса широко рекомендуемых методов ввиду невысокой чувствительности и специфичности. В настоящее время «простые быстрые тесты» могут быть рекомендованы для применения по эпидемиологическим показаниям, обусловленным необходимостью обследования населения на ИППП в условиях вооруженных конфликтов, техногенных и природных катастроф, сопровождающихся миграцией населения; обследования людей в отдаленных райо-

нах, где отсутствует налаженная система оказания медицинской помощи больным ИППП; обследования женщин, поступающих на роды без предварительного тестирования на ИППП [43—49].

В. *Определение резистентности возбудителей к антимикробным препаратам.* Одним из важных направлений применения лабораторных исследований является мониторинг лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных болезней. Значительная генетическая пластичность возбудителей инфекционных болезней, в том числе ИППП, относительная легкость в приобретении плазмид и возникновения мутаций ведет к формированию штаммов, обладающих новыми биологическими характеристиками, и в первую очередь устойчивостью к действию противомикробных препаратов. Нерациональная антибиотикотерапия увеличивает сроки пребывания больных в стационарах, приводит к серьезным осложнениям и летальным исходам [50].

В течение ряда лет одним из ведущих направлений научно-практической работы ГНЦД является изучение уровня и механизмов резистентности возбудителей ИППП к антимикробным препаратам. К настоящему времени под руководством ГНЦД в Российской Федерации создана признанная мировым сообществом система мониторинга за изменчивостью возбудителей ИППП и их резистентностью к применяемым антимикробным препаратам — RU-GASP (The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme) [51]. Организационно в систему входит ГНЦД, выполняющий организующие, научно-методические, координирующие и исследовательские функции, и сеть специализированных ЛПУ дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации, осуществляющих сбор и выделение штаммов возбудителей ИППП и их доставку в ГНЦД для проведения микробиологических и молекулярно-генетических исследований. В настоящее время проводятся исследования по изучению явления антибиотикорезистентности возбудителя гонококковой инфекции — *N. gonorrhoeae* и возбудителя сифилиса — *T. pallidum*.

Изучение антибиотикорезистентности возбудителей ИППП осуществляется с использованием микробиологических и молекулярных методов, позволяющих оценить распространение резистентных к антимикробным препаратам штаммов в различных регионах РФ, изучить молекулярные механизмы устойчивости, выбрать рациональную стратегию и тактику применения антимикробных препаратов, используемых для терапии ИППП, как на уровне Российской Федерации, так и в регионах [52—56].

Г. *Молекулярный мониторинг распространения ИППП.* Успешная борьба с социально значимыми инфекциями возможна лишь при условии хорошо налаженного эпидемиологического надзора, при

проведении которого используется широкий спектр лабораторных методов типирования микроорганизмов. [50]. Оптимальными методами типирования микроорганизмов в настоящее время являются генотипические методы (исследование полиморфизма длины рестриционных фрагментов хромосомной и плазмидной ДНК, саузерн-блоттинг, пульс-электрофорез, ряд методов ПЦР-типирования и метод секвенирования — определения нуклеотидных последовательностей ДНК), позволяющие охарактеризовать микроорганизм на основании изучения молекулярной структуры его генома, проследить пути его передачи на уровне конкретных пациентов, между географическими областями и т. д.

Разработка системы молекулярного мониторинга за возбудителями ИППП на моделях гонореи, сифилиса и урогенитального хламидиоза является одним из приоритетных направлений НИР. С использованием международно признанного метода молекулярного типирования штаммов *N.gonorrhoeae* NG MAST (*Neisseria gorrhoeae* Multi Antigen Sequence Typing) было продемонстрировано значительное генетическое разнообразие штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, наличие сиквент-типов, ранее не зарегистрированных в международной базе данных (Департамента инфекционных болезней и эпидемиологии Имперского колледжа Великобритании), специфичных только для России и не встречающихся в других регионах мира. Результаты исследования были внесены в международную базу данных NG MAST (<http://www.ng-mast.net>) [57]. В настоящее время в ГНЦД разрабатываются методы молекулярного типирования и оценки клонального родства *T.pallidum* и *S. trachomatis*.

Современные тенденции и перспективы лабораторных исследований при дерматозах. Основными направлениями лабораторных исследований при обследовании больных дерматозами являются: верификация диагноза, своевременное выявление сопутствующих заболеваний, органной патологии, ранняя диагностика, профилактика дерматозов и прогнозирование эффективности и безопасности терапии.

А. Верификация диагноза. Основным лабораторным методом верификации диагноза при дерматозах до сих пор остается патоморфологическое исследование, позволяющее установить диагноз дерматоза на основании гистологической картины, характерной для конкретного заболевания. Материалом для исследования служат биоптаты из очагов пораженной кожи, удаленные новообразования, мазки-отпечатки с изъязвленных поверхностей. В последние годы получил распространение метод иммуногистохимии, в основе которого лежит использование моноклональных антител, выявляющих специфические структуры или рецепторы, локализованные в разных компартментах клетки (цитоплазматиче-

ской мембране, цитоплазме, ядре). На практике иммуногистохимический метод применяется главным образом для иммунофенотипирования клеточного состава пролиферата при злокачественных лимфомах кожи с определением иммуногистохимических профилей CD-клеток [58—60] и пузырьчатке (прямая РИФ с использованием моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов G, M, A) [61—64].

К перспективным методам ранней диагностики лимфом кожи относится также выявление клональных Т-лимфоцитов, у которых имеются изменения в системе TCR-генов, методом ПЦР (грибовидный микоз, синдром Сезари). Для этого используется ткань кожи, лимфатических узлов или периферическая кровь, в которых определяются клональные лимфоциты [65, 66].

Более высокий уровень иммуногистохимических исследований может быть достигнут при использовании конфокальной микроскопии. С помощью этого метода осуществляется лазерное оптическое сканирование, в результате которого воссоздается полное изображение слоев кожи с высокой степенью разрешения, возможна демонстрация изображения в трех измерениях (высота, ширина и глубина) и реальном времени [67—70].

В диагностических целях могут применяться также методы выявления специфических антител к ДНК человека и ее компонентам, что особенно актуально для диагностики болезней соединительной ткани. Перспективным с точки зрения установления диагноза этих заболеваний в настоящее время являются белковые микрочипы, создаваемые на основе технологии SELDI («Surface-Enhanced Laser Desorption Ionization») [23, 71].

Б. Выявление органной патологии. Основным вектором развития данного направления является широкое внедрение процессов автоматизации. Высокопроизводительные и надежные системы биохимического, гематологического, иммуноферментного, ионоселективного, атомно-адсорбционного анализов, хемилюминесценции обеспечивают возможности для использования каждой из этих систем для решения широкого круга практических и научных задач клинической дерматологии. Предел обнаружения аналитов с помощью генно-инженерных антител, неизотопных меток, современных типов детекции в настоящее время достиг значений пептомолей ($1 \cdot 10^{-21}$) и йоктомолей ($1 \cdot 10^{-24}$) на 1 л, что позволяет говорить о многосторонней «технологической революции» лабораторной аналитики [3, 72].

Неограниченные возможности быстрого и информативного обследования больных дерматозами дает новаторская технология, основанная на реакции взаимодействия антиген-антитело на поверхности окрашенных полистирольных микросфер диаметром 5 мкм (технология xMap™), относящаяся к многопараметрическим методам исследования. В качестве изучаемых субстратов могут быть

использованы сыворотка/плазма крови, экстракт биоптата кожи, синовиальная жидкость, слюна, биологические секреты и другие жидкости организма. Преимущество xMar™ перед традиционными исследованиями состоит в возможности изучения широкого профиля биомолекул в пробе с минимальным объемом биоматериала, уменьшении времени фракционирования пробы, увеличении производительности, возможности использования мультиформатной платформы, позволяющей производить детекцию различных видов анализов (ДНК, антигена, ферменты, антигены). Предметом изучения могут являться маркеры острой фазы, ангиогенеза, сепсиса и апоптоза, метаболизма костной ткани и углеводного обмена, цитокины, изотипы иммуноглобулинов, системы передачи клеточных сигналов, наличие мутаций в генах (SNP-гено-типирование), белки, нуклеиновые кислоты, факторы транскрипции и др. [73].

В. Маркерная диагностика, профилактика и прогнозирование эффективности и безопасности терапии дерматозов. Существующий арсенал методов визуализации, гистологических, биохимических и молекулярных исследований не в полной мере удовлетворяет потребностям клинической медицины. Это определяется высокой стоимостью соответствующего оборудования и расходных материалов. В связи с данным обстоятельством индустриально развитые страны уделяют большое внимание разработке принципиально новых подходов к ранней диагностике различных видов патологии, в том числе к поиску новых молекулярных маркеров. Основной идеей такой целевой «маркерной» диагностики является идентификация определенных молекул или их комплексов, которые присутствуют только в пораженных тканях или клетках (но отсутствуют в нормальных тканях) и выделяются во внешнюю среду или внутренние среды организма [2]. При некоторых формах патологии в роли молекулярных маркеров могут выступать мутированные генетические последовательности или гены, обладающие опухолеспецифической экспрессией. Материалом при проведении таких исследований служат биологические жидкости, полученные неинвазивным или малоинвазивным путем. Основным методом, определяющим маркеры, является ПЦР, позволяющая обнаруживать как мутированные фрагменты ДНК, так и аномально экспрессирующиеся РНК-транскрипты («обратная» ПЦР) [74]. В последние годы появились перспективные разработки в области высокочувствительной детекции белков, поэтому исследования молекулярных маркеров в настоящее время включают не только геномные, но и протеомные подходы, касающиеся, в частности, идентификации кандидатных биомаркеров псориаза путем протеомного анализа сыворотки крови и интерстициальной жидкости, определения экспрессии в сыворотке крови кандидатных маркеров грибовидного

микоза — транстиренина и четырех его производных и др. [75, 76]. Однако существующие методики находятся в стадии научной разработки и пока не имеют широкого клинического применения.

Одним из наиболее перспективных направлений современной молекулярной медицины, опирающейся на лабораторные методы, является *предиктивная, превентивная (предупредительная) медицина*, которая изучает возможность прогнозирования заболеваний у человека на основе революционных достижений биологии XXI века, которую называют «многомерной биологией» (high dimensional biology). В нее входят: *геномика* — идентификация генов человека и нарушений в них, приводящих к наследственным заболеваниям либо к предрасположенности к ним; *протеомика* — изучение белковых продуктов генной экспрессии, включая их посттрансляционные модификации; *транскриптомика* — идентификация матричных РНК и экспрессии генов, кодирующих белки; *метабомика* — идентификация и количественное определение метаболитов, синтезируемых (или находящихся) в клетках, тканях, органах и биологических жидкостях. Именно эти передовые направления, называемые OMICS (genomics, transcriptomics и т. д.), а также нанобиотехнологии, клеточные технологии считаются основой медицины XXI века. [24, 77—78]. Основной стратегией, вытекающей из концепции персонифицированной медицины, является индивидуальное, базирующееся на специфике генов конкретного человека, предупреждение заболеваний. Методическую основу предиктивной персонифицированной медицины составляет выявление генов, определенные аллели которых предрасполагают или, наоборот, препятствуют развитию различных заболеваний [24].

К настоящему времени в значительной степени расшифрована генетическая основа многих генодерматозов [79], частично расшифрована структура наследственной предрасположенности к псориазу и другим дерматозам. Обнаружено сцепление доминантных форм псориаза с локусом главного комплекса гистосовместимости 6p21.3 (*PSORS1*), дистальным отделом хромосомы 17 — 17q25 (*PSORS2*), а также локусами 4q (*PSORS3*, локус ИЛ-15), 1q (*PSORS4*), 3q (*PSORS5*), 19p (*PSORS6*), 1p (*PSORS7*), 20p13 (*ADAM33*) [80]. Указывается на взаимосвязь между полиморфизмом гена *TNF-α* и рецепторов к нему, *RAGE*-гена с предрасположенностью, риском развития и фенотипическими проявлениями псориаза [81—86]; определена возможная роль врожденного дефекта клеток, экспрессирующих цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген, в патогенезе грибовидного микоза [87]; изучена ассоциация генотипов 692GG и 1654AA гена *DEFB1*, кодирующего антимикробный пептид дефензин 1, с предрасположенностью к atopическому дерматиту, и аллеля 1836A того же гена с ранним развитием заболевания [88].

Важным направлением исследований является прогнозирование клинической эффективности и безопасности различных видов терапии дерматозов, позволяющее выбирать рациональную стратегию лечения и экономить значительные материальные средства, затрачиваемые на лечение больных. В ГНЦД в настоящее время ведутся исследования в данном направлении. Установлена прогностическая значимость определения полиморфизма в позиции 676 шестого экзона гена *TNF-RII* в биоптатах кожи больных псориазом в отношении эффективности терапии генно-инженерным препаратом инфликсимаб, проводится изучение ассоциаций между полиморфизмами генов эксцизионной системы репарации ДНК и эффективностью и безопасностью ультрафиолетовой терапии больных псориазом [89—93]. При проведении работ используются высокотехнологичные молекулярно-генетические методы (секвенирование ДНК), позволяющие анализировать нуклеотидные последовательности изучаемых генов.

Таким образом, существующая в дерматовенерологии лабораторная база нуждается в совершенствовании. Однако уже сейчас можно сказать, что многие специализированные учреждения дерматовенерологического профиля располагают необходимым материально-техническим и кадровым потенциалом, позволяющим проводить лабораторные исследования больным ИППП и дерматозами, а также вести научные разработки на мировом уровне.

Очевидно, что перспективы развития диагностических научных исследований в дерматовенерологии определяются эффективным использованием современного лабораторного комплекса.

Обеспечение лечебно-диагностического процесса необходимой и качественной диагностической информацией, способствующей своевременному выявлению ИППП и дерматозов и проведению адекватных лечебно-оздоровительных мероприятий, направленных на сохранение здоровья и улучшение качества жизни населения, — один из важнейших путей модернизации отрасли.

Литература

- Фриго Н.В., Ротанов С.В., Лесная И.Н. и др. Лабораторная диагностика ИППП в Российской Федерации. Результаты национального исследования. *Вестн. дерматол.* 2008; 5: 33—41.
- Баранов А.А., Смирнов И.Е. ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, 2005 (<http://www.nczd.ru/art1prg.htm>).
- Меньшиков В.В. Современные возможности клинической лабораторной аналитики. *Клин. лаб. диагн.* 2000; 3: 25—38.
- Меньшиков В.В. (ред.). Качество клинических лабораторных исследований. Новые горизонты и ориентиры. М.: 2002.
- Концепция развития службы клинической лабораторной диагностики в Российской Федерации. М.: 2008 (<http://pathology.narod.ru/Lab.htm>): 31.
- Кубанова А.А., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Стандартные требования к организации деятельности лабораторий, осуществляющих диагностику ИППП. Изд. 2-е, исправленное и дополненное. М.: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития России», 2008.
- Приказ Минздрава РФ № 380 от 25 декабря 1997 г. «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации». М.: Минздрав РФ, 1997.
- Болонская декларация: Зона Европейского высшего образования. Совместное заявление европейских министров образования (Болонья, Италия, 19 июня 1999 г.) (http://bologna.mgimo.ru/fileserver/File/declarations/1999_Bologna-declaration_rus.pdf).
- Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Опыт организации системы контроля качества серологической диагностики сифилиса в Российской Федерации. *Вестн. дерматол.* 2009; 5: 27—34.
- Ротанов С.В. Организация системы контроля качества современных серологических исследований для диагностики сифилиса. Автореферат дис.... д-ра мед. наук. М.: 2009.
- Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Система внешнего и внутреннего контроля качества лабораторной диагностики заболеваний, передаваемых половым путем, в Российской Федерации (Основные положения). М.: ГУ «ЦНИКВИ Росздрава», 2006.
- Кубанова А.А., Фриго Н.В., Савичева А.М. и др. Протоколы лабораторной диагностики гонорейной инфекции. *Вестн. дерматол.* 2008; (1): 83—98.
- Domeika M., Zhuravskaya L., Savicheva A. et al. Guidelines for the laboratory diagnosis of trichomoniasis in East European countries. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 (Mar); 4.
- Anzivino E., Fioriti D., Mischitelli M. et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *J Virol.* 2009; 6: 40.
- Aubin F., Pr etet J.L., Jacquard A.C. et al. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clinical Infectious Diseases* 2008 (Sep); 47 (5): 610—5.
- Соколовский Е., Фриго Н., Ротанов С. и др. Руководство по лабораторной диагностике сифилиса в странах Восточной Европы. *Вестн. дерматол.* 2008; (5): 87—96.
- Savicheva A., Sokolovsky E., Frigo N. et al. Guidelines for laboratory diagnosis of Neisseria gonorrhoeae in East-European countries. Part 1: gonorrhoea, sampling, and microscopy for diagnosis. *Acta Med. Lituan.* 2007; 4 (1): 65—74.
- Savicheva A., Sokolovsky E., Frigo N. et al. Guidelines for laboratory diagnosis of Neisseria gonorrhoeae in East-European countries. Part 2: culture, non-culture methods, determination of antibiotic resistance, and quality assurance. *Acta Med. Lituan.* 2007; 4 (2): 123—34.
- Martinez M.A. Microbiological diagnosis of sexually transmitted infections (STI): Part 1. Non-viral STI. *Rev Chilena Infectol* 2009 (Dec); 26 (6): 529—39.
- Creagan L., Bauer H.M., Samuel M.C. et al. An evaluation of the relative sensitivities of the venereal disease research laboratory test and the Treponema pallidum particle agglutination test among patients diagnosed with primary syphilis. *Sex Transm Dis* 2007 (Dec); 34 (12): 1016—1018.
- Lam T.K., Lau H.Y., Lee Y.P. et al. Comparative evaluation of the INNO-LIA syphilis score and the MarDx Treponema pallidum immunoglobulin G Marblot test assays for the serological diagnosis of syphilis. *Int J STD AIDS* 2010 (Feb); 21 (2): 110—3.
- Gomez E., Jaspersen D.J., Harring J.A., Binnicker M.J. Evaluation of the Bio-Rad BioPlex 2200 syphilis multiplex flow immunoassay for the detection of IgM- and IgG-class antitreponemal antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2010 (Jun); 17 (6): 966—8.
- Мирзабеков А.Д., Прокопенко Д.М., Нечеткий В.Р. Применение матричных биочипов с иммобилизованной ДНК в биологии и в медицине в кн: Княжев В.А. (ред.) и Судаков К.В. (ред.) Информационные медико-биологические технологии. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
- Щербо С.Н., Тогузов Р.Т. Тенденции развития современной лабораторной медицины (лекция). *Клин. лаб. диагностика*, 2009; 3: 25—32.
- Tao S.C., Chen C.S., Zhu H. Applications of protein microarray technology. *Comb Chem High Throughput Screen* 2007 (Sep); 10 (8): 706—18.
- De Risi J., Penland L., Brown P.O. et al. Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer. *Nat Genet* 1996; 14: 457.

27. Schena M., Shalon D., Davis R.W., Brown P.O. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995; 270: 467.
28. Чеканова Т.А., Маркелов М.Л., Манзенюк И.Н. и др. Разработка иммуночипа для раздельной детекции антител к вирусу гепатита С. *Клин. лаб. диагностика*, 2008; 6: 25—30.
29. Lebrun Stewart J., Microarray-Based Analysis Of Rheumatoid Arthritis Markers, US Pat. 2008131417 (A1), 2008.
30. Lin Liancheng, Method Of Biochip For Simultaneous Testing Avian Influenza Infection Of Human And Fowls, Pat. CN101000340 (A), 2007.
31. Hu Zhangli. Human Sars Virus Surface Film Protein Antigen Determinant Polypeptide, Polynucleotide Sequence And Its Use, Pat. CN1580073 (A), 2005.
32. Xiaogang Zhang. Mycobacterium tuberculosis recombination fusion protein and application thereof, Pat. CN101100673 (A), 2008.
33. Zhang Tao. Protein chip for detecting infection disease in taken blood in blood bank, Pat. CN1373365 (A), 2002.
34. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Лесная И.Н. и др. Способ диагностики сифилиса путем одновременного определения реактивных и трепонемоспецифических антител к *T.pallidum* на микроскопных альдегидных стеклах. Патент RU № 2 394 496 С1. *Бюл.*, 2009 (20.07.10); 20.
35. Suntoke T.R., Hardick A., Tobian A.A. et al. Evaluation of multiplex real-time PCR for detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, herpes simplex virus type 1 and 2 in the diagnosis of genital ulcer disease in the Rakai District, Uganda. *Sex Transm Infect* 2009 (Apr); 85 (2): 97—101.
36. McKechnie M.L., Hillman R., Couldwell D. et al. Simultaneous identification of 14 genital microorganisms in urine by use of a multiplex PCR-based reverse line blot assay. *J Clin Microbiol* 2009 (Jun); 47 (6): 1871—7.
37. Wang H., Kong F., Wang B. et al. Multiplex polymerase chain reaction-based reverse line blot hybridization assay to detect common genital pathogens. *Int J STD AIDS* 2010 (May); 21 (5): 320—5.
38. Behrendt U., Schumann P., et al. *Agrococcus versicolor* sp. nov., an actinobacterium associated with the phyllosphere of potato plants. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008; 58(Pt 12): 2833—2838.
39. Hsieh S.Y., Tseng C.L. et al. Highly efficient classification and identification of human pathogenic bacteria by MALDI-TOF MS. *Mol Cell Proteomics* 2008; 7(2): 448—456.
40. Nagy E., Maier T. et al. Species identification of clinical isolates of *Bacteroides* by matrix-assisted laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (8): 796—802.
41. Seng P., Drancourt M. et al. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis* (2009); 49 (4): 543—551.
42. Alispahic M., Hummel K., et al. Species-specific identification and differentiation of *Arcobacter*, *Helicobacter* and *Campylobacter* by full-spectral matrix-associated laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry analysis. *J Med Microbiol* 2010; 59 (Pt 3): 295—301.
43. Peeling R. WHO programme on the evaluation of diagnostic tests. *Bull World Health Organ* 2006 (Aug); 84 (8): 594.
44. Peeling R.W., Mabey D. Point-of-care tests for diagnosing infections in the developing world. *Clinical Microbiology And Infection* 2010 (Aug); 16 (8): 1062—9.
45. Peeling R.W., Holmes K.K., Mabey D., Ronald A. Rapid tests for sexually transmitted infections (STIs): the way forward. *Sex Transm Infect* 2006 (Dec); 82 (Suppl 5): 1—6.
46. Stoner B.P. Rapid tests for maternal syphilis screening: effective and cost-effective. *Sex Transm Dis* 2008 (Sep); 35 (9): 785—6.
47. Benzaken A.S., Galbán Garcia E., Sardinha J.C. et al. Rapid tests for diagnosing syphilis: validation in an STD clinic in the Amazon Region, Brazil. *Cad Saude Publica* 2007; 23 (Suppl 3): 456—64.
48. Alary M., Gbenafa-Agossa C., Aina G. et al. Evaluation of a rapid point-of-care test for the detection of gonococcal infection among female sex workers in Benin. *Sex Transm Infect* 2006 (Dec); 82 (Suppl 5): 29—32.
49. Yin Y.P., Peeling R.W., Chen X.S. et al. Clinic-based evaluation of Clearview Chlamydia MF for detection of *Chlamydia trachomatis* in vaginal and cervical specimens from women at high risk in China. *Sex Transm Infect* 2006 (Dec); 82 (Suppl 5): 33—7.
50. Покровский В.И., Малеев В.В., Семина Н.А. Роль лабораторных исследований в диагностике и мониторинге инфекционных болезней: (<http://www.clinlab.ru/CDL/W8003.htm>).
51. Kubanova A., Frigo N., Kubanov A. et al. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) — national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005—2008. *Eurosurveillance* 2010 (Apr); 15 (Weekly issue 14): 10—15.
52. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам, 2004 г. М.: ГУ «ЦНИКВИ», 2005.
53. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Припутневич Т.В. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам, 2005 г. М.: ГУ «ЦНИКВИ», 2005.
54. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам, 2006 г. М.: ФГУ «ЦНИКВИ Росздрава», 2006.
55. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Сидоренко С.В. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам, 2007 г. М.: ГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий», 2007.
56. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Сидоренко С.В. и др. Резистентность возбудителей ИППП к антибактериальным препаратам. Информационный бюллетень, 2008 г. М.: ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», 2008.
57. Сидоренко С.В., Соломка В.С., Кожушная О.С., Фриго Н.В. Методы типирования возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis*, *T.pallidum*). *Вестн. дерматол.*, 2010; 3: 12—21.
58. Ragab N.F. et al. Genotypic, immunophenotypic and clinicopathologic studies in patients with mycosis fungoides. *Buenos Aires XXI world congress of dermatology*, 2007.
59. Hodak E. Mycosis fungoides — unusual histopathological and immunohistochemical variants. *Buenos Aires XXI world congress of dermatology*, 2007.
60. Kim V.K., Surti U., Pandya A. et al. Clinicopathologic, immunophenotypic and molecular cytogenetic fluorescence in situ hybridization analysis of primary and secondary cutaneous follicular lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 69—82.
61. Эллиниди В.Н., Аникеева Н.А., Максимова Н.А. Практическая иммуногистохимия. Методические рекомендации. С-Петербург: ВЦЭРМ МЧС РФ, 2002.
62. Dabbs D.J. (ed.) *Diagnostic immunohistochemistry*. Edinburg: Churchill Livingstone, 2002.
63. Петров С.В. (ред.), Райхлина Н.Т. (ред.) *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека*. Издание 3-е, дополненное и переработанное. Казань: Титул, 2004.
64. Лезвинская Е.М., Вавилов А.М. Лимфолифферативные опухоли кожи: руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2010.
65. Sokolowska-Wojdilo et al. The comparison of abnormal cell clones incidence in cutaneous T-cell lymphomas using molecular method of TCR gamma rearrangement and cytogenetic techniques. *Buenos Aires XXI world congress of dermatology*, 2007.
66. Mao X., Orchard G., Lillington D.M. Amplification and overexpression of JUNB is associated with primary cutaneous T-cell lymphomas. *Blood* 2003; 101: 1513—1519.
67. Феофанов А.В. Спектральная лазерная сканирующая конфокальная микроскопия в биологических исследованиях. Успехи биологической химии, 2007; 47: 371—410.
68. Fink'Puches R., Hofmann-Wellenhof R., Smolle J., Kerl H. Confocal laser scanning microscopy: a new optical microscopic technique for applications in pathology and dermatology. *Cutaneous Pathology* 1995; 22: 252—259.
69. Semwogerere D., Weeks E.R. *Confocal Microscopy*. Atlanta, Georgia, USA: Emory University, 1997.
70. Amos W.B., White J.G. How the confocal laser scanning microscope entered biological research. *Biol Cell* 2003 (Sep); 95(6): 335—42.
71. Issa H.J. The SELDI-TOF MS approach to proteomics: protein profiling and biomarker identification. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 292: 587—592.
72. Старцева О.Н., Хоровская Л.А., Эмануэль В.Л. Иерархический подход к системе медицинских лабораторных исследований. *Клин. лаб. диагностика*, 2003; 11: 25—32.

73. Останин А.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я. и др. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флюориметрии (Bio-Plex-анализа). Цитокины и воспаление, 2004; 1.
74. Сапрыгин Д.Б., Романов М.Ю. Миокардиальные маркеры. Лаб. медиц., 1999; 2: 16—23.
75. Zhankui Liu et al. A preliminary screening study on the associated proteins in human psoriasis vulgaris by serum proteomics technologies. *J Nanjing Med University* 2007; 21(4): 272—276.
76. Macdonald N. et al. Proteomic analysis of suction blister fluid isolated from human skin. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(3): 445—448.
77. Прогноз развития медицинской науки на период до 2025 года. Москва: РАМН, 2007 (утв. Президиумом РАМН 31 января 2007 г., Протокол № 2, § 1).
78. Арчаков А.И. Биоинформатика, геномика и протеомика — наука о жизни XXI столетия. *Вопр. мед. химии*, 2000; 46 (1): 3—7.
79. Скрипкин Ю.К. (ред.), Бутов Ю.Н. (ред.) Клиническая дерматовенерология: в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; II: 928.
80. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза. *Росс. журн. кожн. И венерич. болезней*, 2006; 5: 15—17.
81. Nedoszytko B., Szczerkowska-Dobosz A., Zablotna M. et al. Association of promoter region polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern polish population. *Br J Dermatol* 2007 (Jul); 157 (1): 165—167.
82. Höhler T. Kruger A., Schneider P.M. et al. A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol* 1997 (Oct); 109 (4): 562—565.
83. Reich K., Hüffmeier U., König I.R. et al. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum* 2007 (Jun); 56 (6): 2056—2064.
84. Biral A.C., Magalhaes R.F., Wastowski I.J. et al. Association of HLA-A, -B, -C genes and TNF microsatellite polymorphism with psoriasis vulgaris: a study of genetic risk in Brazilian patients. 2006 (Sep-Oct); 16 (5): 523—529.
85. Шульман А.Я. Изучение полиморфизма RAGE-гена как фактора предрасположенности к развитию псориаза. Автореф. дис.... канд. мед. наук. М.: 2008.
86. Каганова Н.Л. Генетические факторы, определяющие предрасположенность к псориазу и чувствительность больных к терапии генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимаб. Автореф. дис.... канд. биол. наук. Уфа, 2010.
87. Wong H.K., Wilson A.J., Gibson H.M. et al. Increased expression of CTLA-4 in malignant T-cells from patients with mycosis fungoides — cutaneous Tcell lymphoma. *J invest Dermatol* 2006 (Jan); 126 (1): 212—9.
88. Prado-Montes de Oca E., García-Vargas A., Lozano-Inocencio R. et al. Association of beta-defensin 1 single nucleotide polymorphisms with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142(3): 211—8.
89. Лесная И.Н., Фриго Н.В., Каганова Н.Л. и др. Молекулярные маркеры в прогнозировании клинической эффективности инфликсимаба у больных псориазом. *Вестн. дерматол.*, 2010; 1: 57—66.
90. Жилова М.Б., Каганова Н.Л., Фриго Н.В., Знаменская Л.Ф. и др. Выбор генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК. Разработка протокола исследования для изучения прогнозирования эффективности и безопасности ультрафиолетовой терапии больных псориазом. *Вестн. дерматол.*, 2009; 6: 59—67.
91. Жилова М.Б., Бутарева М.М., Волнухин В.А. Современные аспекты фототерапии псориаза. *Вестн. дерматол.*, 2010; 3: 27—32.
92. Жилова М.Б., Кубанов А.А., Лесная И.Н. и др. Клинические и молекулярно-генетические исследования эффективности и безопасности применения ультрафиолетового излучения у больных псориазом. *Вестн. дерматол.*, 2010; 4.

О КАЧЕСТВЕ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СИФИЛИСА В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

С.В. РОТАНОВ, Н.В. ФРИГО, А.А. КУБАНОВ, Е.Л. ВАСИЛЬЕВА

On quality of serological diagnostics of syphilis in dermatovenerological institutions of the Russian Federation

S.V. ROTANOV, N.V. FRIGO, A.A. KUBANOVA, YE.L. VASILYIEVA

Об авторах:

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

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

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

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

Приведены результаты цикла внешнего контроля качества серологических исследований для диагностики сифилитической инфекции, проведенного ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» в 2009 г. в 125 серологических лабораториях дерматовенерологических учреждений субъектов Российской Федерации. Оценено качество проведения серологических исследований (РМП, RPR, РПГА, РИФ и ИФА) четырех контрольных образцов сыворотки по формальным и существенным признакам. Процент неудовлетворительных результатов исследования набора контрольных сывороток в нетрепонемных тестах (РМП и RPR) составил по 10,9%; в трепонемных тестах: в ИФА — 1,4%, в РПГА — 1,2%, в РИФ — 0,9%. Наиболее значимые различия результатов были выявлены при исследовании контрольных образцов сыворотки с низким содержанием антител (слабоположительных), а также не содержащих антитела к возбудителю сифилиса.

Ключевые слова: сифилис, внешний контроль качества, серологические исследования.

The article presents the results of a cycle of external quality control of serological tests for diagnostics of the syphilitic infection conducted by FGU GNTsD Rosmedtekhniy (State Research Center for Dermatology and Venereology of the Federal Agency for High-Technology Medical Aid) in 2009 in 125 serology laboratories of dermatovenerological institutions in different subjects of the Russian Federation. The authors evaluated the quality of serological tests (microprecipitation test, RPR, passive hemagglutination test, immunofluorescence test and immune-enzyme assay) of four reference serum samples based on formal and essential characteristics. The percentage of non-satisfactory results of studies for a set of reference serum samples in non-treponemal tests (microprecipitation test and RPR) was 10.9%; in treponemal tests: in immune-enzyme assay — 1.4%, in passive hemagglutination test — 1.2%, in immunofluorescence test — 0.9%. The most significant differences in the results were revealed in studies of reference serum samples with the low content of antibodies (weakly positive) as well as those that contained no antibodies to the syphilis causative agent.

Key words: syphilis, external quality control, serological tests.

Контроль качества диагностики инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в том числе и сифилитической инфекции, является одним из важных разделов организационной работы по ограничению распространения ИППП в Российской Федерации [1, 2]. На повышение качества диагностики сифилиса были направлены мероприятия, предусмотренные федеральными целевыми программами «Предупреждение и борьба с заболеваниями социально-го характера (2002—2006 гг.)» и «Предупреждение

и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)» [3, 4]. Начиная с 2004 г. основным координатором выполнения мероприятий указанных программ является ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», где в течение 2002—2009 гг. проводилась и проводится исследовательская и научно-практическая работа по разработке и внедрению Системы внутрилабораторного и внешнего контроля качества серодиагностики сифилиса в Российской Федерации, методологии проведения контрольных мероприятий, стандартизации методов современных серологических исследований, созданию и регистрации необходимых для осуществления контроля качества лабораторной диагностики сифилиса контроль-

ных материалов. В период 2004—2008 гг. В серологических лабораториях дерматовенерологических учреждений субъектов Российской Федерации под руководством ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» были проведены 5 циклов внешнего контроля качества (ВКК_{сифилис}), позволивших существенно расширить число участников внешнего контроля качества (с 31 лаборатории в 2004 г. до 125 — в 2009 г.) и внедрить в практику серологических лабораторий технологию внутрилабораторного контроля качества [5—9].

Целью настоящего исследования явилась оценка качества проведения серологических исследований, применяемых для диагностики сифилиса, в дерматовенерологических учреждениях Российской Федерации в 2009 г.

Материал и методы

К участию в мероприятиях ВКК_{сифилис} в 2009 г. были привлечены 148 дерматовенерологических учреждений здравоохранения 83 субъектов Российской Федерации.

Все участники контрольного цикла ВКК_{сифилис} были обеспечены сборниками стандартных операционных процедур (СОП), включавших:

- описание стандартизованных процедур выполнения регламентированных серологических тестов для диагностики сифилитической инфекции;
- методологию осуществления внутрилабораторного контроля качества;
- методологию внешнего контроля качества, ВКК_{сифилис}.

В 2009 г. для проведения ВКК_{сифилис} были применены 4 контрольных образца сыворотки из состава набора реагентов «ЭП СИФИЛИС», разрешенного к применению в учреждениях здравоохранения Российской Федерации [10]: две из них, образцы С-1 и С-2, не содержали антител к возбудителю сифилиса *T. pallidum*, образец контрольной сыворотки С-3 содержал антитела к *T. pallidum* в низкой, а С-4 — в высокой концентрации. При этом образцы С-1 и С-2 представляли собою идентичные сыворотки; их применение в составе контрольного задания было направлено на оценку качества диагностических исследований по параметру внутрисерийной аналитической сходимости.

Контрольные образцы сыворотки и необходимые сопроводительные информационные материалы (письма к руководителям учреждений, инструкции по проведению контрольных исследований, бланки протоколов для внесения результатов исследований) были направлены в серологические лаборатории в виде почтовых бандеролей.

В соответствии с требованиями ВКК_{сифилис} исследование контрольных образцов сыворотки (контрольное задание) рекомендовалось провести в течение 7 дней не менее чем в трех регламентированных тестах для серодиагностики сифилиса. В число

контролируемых тестов были включены реакции: микропреципитации (РМП), быстрого определения реакинов плазмы (RPR), пассивной гемагглютинации (РПГА), иммунофлюоресценции (РИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА) с определением антител к бледной трепонеме класса IgG (ИФА_{IgG}) или IgM и IgG суммарно (ИФА_{IgM+IgG}).

При осуществлении оценки качества выполнения серологических исследований в региональных лабораториях использовались два вида критериев:

- формальные критерии оценки качества выполнения исследований, которые оценивались по двум показателям: оперативности (все исследования было необходимо выполнить в течение 7 дней) и полноте или комплексности выполнения контрольного задания (исследование контрольных материалов было необходимо провести не менее чем в трех регламентированных тестах на сифилис);
- существенным (неформальным) критерием качества выполнения контрольного задания цикла ВКК_{сифилис} являлось совпадение результатов тестирования контрольных материалов, проведенного в контролируемой лаборатории, с их аттестационными характеристиками, полученными в контролирующей лаборатории ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий». Качество исследования оценивалось как неудовлетворительное при несовпадении результатов тестирования контрольных материалов в контролируемой и контролирующей лабораториях. При определении титров антител допустимым считалось отклонение положительного результата исследования контрольного материала на одно разведение в большую или в меньшую сторону.

Результаты исследования

Помимо дерматовенерологических учреждений субъектов Российской Федерации, участвовавших в циклах ВКК_{сифилис} в 2007—2008 гг., при организации контрольных мероприятий в 2009 г. в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» был проведен отбор 65 новых участников, которые по уровню своего ресурсного и кадрового обеспечения соответствовали требованиям, предъявляемым к лабораториям, осуществляющим серодиагностику сифилиса [11]. Сведения о лабораториях дерматовенерологических учреждений, вновь включенных в ВКК_{сифилис}, были получены из информационной базы данных «Лечебно-профилактические учреждения субъектов Российской Федерации, осуществляющие серологические исследования с целью диагностики сифилитической инфекции», разработанной в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» [12].

Протоколы с результатами проведенных исследований были предоставлены в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» 125 (84,5%) из 148 серологических лабораторий семи федеральных округов Российской

Федерации в виде почтовых (109; 87,2%), электронных (12; 9,6%) или факсимильных (4; 3,2%) отправок.

В числе 125 дерматовенерологических учреждений, в лабораториях которых были проведены исследования контрольных материалов в цикле ВКК_{сифилис} 2009 г., были представлены: 3 научно-исследовательских учреждения, 18 республиканских, 7 краевых, 7 автономных окружных, 42 областных и 48 городских кожно-венерологических диспансеров.

Сведения об участии серологических лабораторий разных федеральных округов (ФО) Российской Федерации в контрольном цикле ВКК_{сифилис} 2009 г. представлены на рис. 1. Наибольшую активность по участию в контрольных мероприятиях проявили лаборатории дерматовенерологических учреждений Сибирского ФО (95,0%) и Северо-Западного ФО (93,3%), наименьшую — Уральского ФО (66,7%) и Южного ФО (76,7%).

Оценка результатов ВКК_{сифилис} по формальным критериям

Предложенные сроки проведения контрольных исследований нарушили 9 (7,2%) из 125 серологических лабораторий, при этом задержки в отправлении протоколов с результатами проведенных исследований составляли от 8 до 20 дней. Качество проведения исследований по критерию оперативности в этих лабораториях было оценено как неудовлетворительное. Недостаточно оперативно представили информацию о полученных результатах 5 лабораторий Центрального ФО, одна — Северо-Западного ФО, одна — Южного ФО и две — Сибирского ФО.

Нарушение сроков выполнения контрольного задания свидетельствовало о существенных проблемах с оказанием медицинской помощи населению в данных лабораториях и возможности необоснованно длительного проведения исследований на сифилис при обследовании пациентов.

В 5 (4,0%) из 125 лабораторий не было обеспечено комплексное (полное) исследование контрольных сывороток, что привело к неудовлетворительной оценке их участия в цикле ВКК_{сифилис} 2009 г. по критерию полноты (комплексности) выполнения контрольного задания. По данному критерию неудовлетворительную оценку проведения исследований получили лаборатории Центрального ФО, Северо-Западного ФО и Дальневосточного ФО (по одной лаборатории) и две лаборатории Южного ФО. Неудовлетворительное выполнение требований ВКК_{сифилис} в данных лабораториях свидетельствовало об отсутствии в них условий для комплексности диагностики сифилитической инфекции, которая подразумевает одновременное выявление антител к разным антигенам *T. pallidum* и способствует установлению точного диагноза.

Оценка результатов ВКК_{сифилис} по существенным (неформальным) критериям

В результате анализа предоставленных из контролируемых лабораторий сведений было установлено, что процент неудовлетворительных результатов тестирования контрольных материалов в РМП в среднем по Российской Федерации составил 10,9% (см. табл.). Наибольшее количество неудовлетворительных результатов в РМП было получено из лабораторий Северо-Западного ФО (18,8%), Южного ФО



Рис. 1. Участие клинико-диагностических лабораторий дерматовенерологических учреждений семи федеральных округов Российской Федерации в цикле ВКК_{сифилис} 2009 г.

Таблица

Количество лабораторий, показавших неудовлетворительные результаты исследования контрольных материалов в цикле ВКК_{сифилис} в 2009 году

Регион	РМП (<i>n</i> = 112)	RPR (<i>n</i> = 16)	РПГА (<i>n</i> = 104)	ИФА (<i>n</i> = 111)	РИФ (<i>n</i> = 55)
РФ в целом	10,9	10,9	1,2	0,7	0,9
Центральный ФО	6,8	16,7	0	0	0
Северо-Западный ФО	18,8	0	7,7	0	0
Южный ФО	15,0	7,3	1,6	4,7	12,5
Приволжский ФО	5,7	15,0	0	3,0	0
Уральский ФО	12,5	18,3	0	0	0
Северный ФО	10,5	25,0	0	0	0
Дальневосточный ФО	13,6	—	0	0	0

Примечание. Исследования не проводили; *n* — число участников цикла.

(15,0%), Дальневосточного ФО (13,6%), Уральского ФО (12,5%) и Сибирского ФО (10,5%); наименьшее — от лабораторий Приволжского ФО (5,7%) и Центрального ФО (6,8%).

Количество неудовлетворительных ответов в RPR по Российской Федерации в целом составило 10,9% (см. табл.); при этом наибольшее число неудовлетворительных результатов было получено из лабораторий Сибирского ФО (25,0%), Уральского ФО (18,3%), Центрального ФО (16,7%) и Приволжского ФО (15,0%). Лаборатории Южного ФО предоставили 7,3% неудовлетворительных результатов, а из лабораторий Северо-Западного ФО неудовлетворительных результатов получено не было. В лабораториях Дальневосточного ФО методику RPR для исследования контрольных материалов в цикле ВКК_{сифилис} не применяли.

Наибольшее количество (50—65%) неудовлетворительных результатов нетрепонемных тестов в контролируемых лабораториях было получено при исследовании контрольной сыворотки С-3, содержащей реактивные антитела в низкой концентрации; при этом результаты с меньшими значениями титра (в сравнении с аттестованными характеристиками сыворотки С-3) составили 55—60% ошибок, с более высокими значениями титра — 40—45% ошибок. Значительная часть ошибочных результатов в РМП и RPR (30—35%) была связана с «гипердиагностикой» и получением ложноположительных результатов с контрольными материалами С-1 и С-2, не содержащими антител к *T. pallidum*. Расхождения в оценке титров реактивных антител в контрольном материале С-4 (с высоким уровнем антител к *T. pallidum*) наблюдали реже (в 8—10% случаев).

Анализ частоты использования наборов реагентов для постановки реактивных тестов (РМП) показал, что наиболее часто для этой цели приме-

нялись наборы НПО «Микроген» (Москва) — в 42% и ЗАО «ЭКОлаб» (Электрогорск) — в 32% случаев, реже — наборы ЗАТ «БИОЛЕК» (Харьков, Украина) — в 6% и НПО «Диагностические системы» (Н. Новгород) — в 10% случаев. Данные о производителе диагностикума не были указаны в 10% случаев.

Таким образом, по данным цикла ВКК_{сифилис} 2009 г., процент правильных ответов при постановке РМП и RPR — наиболее часто применяемых тестов для определения реактивных антител при серодиагностике сифилиса — составил по каждому тесту 89,1%; процент неудовлетворительных результатов соответственно по 10,9%.

Получение столь высокого (10,9%) процента неудовлетворительных результатов свидетельствует о существенных проблемах качества серологической диагностики сифилиса, связанных с использованием в лабораториях нетрепонемных тестов, приводящих к гипердиагностике либо невыявлению больных с сифилитической инфекцией. Эти проблемы могут быть связаны как с ошибками, допускаемыми на преаналитической, аналитической и постаналитической стадиях лабораторной диагностики, так и с недостаточно высоким качеством выпускаемых производителями наборов реагентов. Меры по исправлению сложившейся ситуации и улучшению качества диагностики сифилиса с применением нетрепонемных тестов должны быть направлены на создание в лечебно-диагностических учреждениях систем менеджмента качества, обеспечивающих оптимизацию взаимодействия сотрудников лабораторий и лечебных подразделений, развитие внутрилабораторного контроля качества, а также повышение чувствительности и специфичности выпускаемых производителями наборов реагентов. Одной из мер повышения качества выполнения нетрепонемных тестов может также являться проводимый на регу-

лярной основе внешний контроль качества серодиагностики сифилиса с применением расширенного спектра контрольных материалов и постоянным усложнением контрольных заданий.

Исследование контрольных материалов в ИФА было осуществлено в подавляющем большинстве серологических лабораторий (в 111 (91,0%) из 125). Указанный метод в настоящее время является наиболее широко используемым трепонемным тестом для диагностики сифилиса, так как многие этапы его проведения автоматизированы, методика выполнения стандартизована и для выполнения исследования имеется большой выбор наборов реагентов, разрешенных к применению.

При выполнении ИФА в рамках ВКК_{сифилис} в целом по Российской Федерации было получено наименьшее количество неудовлетворительных результатов исследования контрольных материалов — 0,7%; при этом все неудовлетворительные результаты касались образцов, не содержащих антител к *T. pallidum*, и являлись ложноположительными, что могло быть обусловлено низкой специфичностью используемых тест-систем для ИФА-диагностики сифилиса. Неудовлетворительные результаты в ИФА в цикле 2009 г. были получены только в серологических лабораториях Южного ФО (4,7%) и Приволжского ФО (3,0%).

Одним из стандартизуемых тестов для выявления антител к *T. pallidum* является РПГА, для ее выполнения не требуется специальное измерительное оборудование. Количество неудовлетворительных результатов РПГА в целом по Российской Федерации по данному циклу ВКК_{сифилис} составило 1,2% (см. таблицу). Подавляющая часть неудовлетворительных результатов была обусловлена несовпадением титров антитрепонемных антител с аттестованными данными в контрольных материалах, содержащих антитела к *T. pallidum* в низкой (С-3) и высокой (С-4) концентрации.

Неудовлетворительные результаты РПГА в цикле 2009 г. были получены только в серологических лабораториях Северо-Западного ФО (7,7%) и Южного ФО (1,6%).

При оценке качества выполнения РИФ в серологических лабораториях Российской Федерации в ходе проведения цикла ВКК_{сифилис} было получено 0,9% результатов, не удовлетворявших критериям качества. Структура неудовлетворительных результатов РИФ включала ложноположительные результаты, полученные с образцами контрольных материалов, не содержащими антител к *T. pallidum*, и результаты с более низкой позитивностью (оцениваемой в условиях плюсах) по сравнению в аттестованными характеристиками в образце С-3, содержавшем антитела к *T. pallidum* в низкой концентрации. Неудовлетворительные результаты РИФ были получены только из лабораторий Южного ФО (12%).

Таким образом, как показали результаты ВКК_{сифилис} 2009 г., при исследовании контрольных материалов в трепонемных тестах было допущено значительно меньшее число ошибок (в РИФ — 0,9%; в РПГА — 1,2%; в ИФА — 0,7%), чем в нетрепонемных тестах (по 10,9% в РМП и RPR). Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости широкого использования этих методов диагностики (в особенности ИФА и РПГА) как для скрининга, так и для подтверждения наличия сифилитической инфекции.

Выводы

1. Развитие Системы контроля качества серологических исследований для диагностики сифилитической инфекции, разработанной и реализуемой ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», позволило при проведении цикла ВКК_{сифилис} в 2009 г. оценить качество диагностических исследований в 125 серологических лабораториях дерматовенерологических учреждений Российской Федерации.

2. По формальным критериям оценки качества работы серологических лабораторий (показатели оперативности предоставления данных и комплексности проведения серологических исследований) контрольное задание выполнили соответственно 116 (92,8%) и 120 (96,0%) лабораторий и не выполнили 9 (7,2%) и 5 (4,0%) лабораторий дерматовенерологических учреждений. Нарушение сроков выполнения контрольного задания и принципа комплексности серологических исследований на сифилис свидетельствует о существенных проблемах с оказанием медицинской помощи большим сифилисом в данных учреждениях.

3. По итогам проведения цикла ВКК_{сифилис} 2009 г. в серологических лабораториях дерматовенерологических учреждений субъектов Российской Федерации:

- установлен высокий (10,9%) процент неудовлетворительных результатов нетрепонемных тестов (РМП, RPR), обусловленный преимущественно тестированием контрольных материалов с низким уровнем антител к *T. pallidum* и контрольных материалов, не содержащих антител к *T. pallidum*, что может быть связано с низкой чувствительностью и специфичностью выпускаемых диагностикумов и ошибками, допускаемыми на преаналитическом и аналитическом этапах исследования;
- процент неудовлетворительных результатов трепонемных тестов был значительно ниже, чем при постановке нетрепонемных тестов (в РИФ, РПГА и ИФА соответственно 0,9, 1,2% и 0,7% неудовлетворительных результатов), что свидетельствует о необходимости широкого использования этих методов (в особенности ИФА и РПГА) как для скрининга, так и для подтверждения диагноза сифилитической инфекции.

4. Меры по повышению качества серодиагностики сифилиса должны быть направлены на:

- создание систем менеджмента качества в лечебно-диагностических учреждениях здравоохранения, осуществляющих исследования с целью диагностики сифилиса;
- повышение чувствительности и специфичности выпускаемых промышленных наборов реагентов для серологических исследований на сифилис;
- разработку разрешенных к применению расширенных панелей контрольных материалов, позволяющих усложнять контрольные задания в циклах ВКК_{сифилис} и ставить перед лабораториями новые задачи, направленные на повышение качества серологических исследований для диагностики сифилиса.

Литература

1. Приказ Минздрава Российской Федерации № 87 от 26 марта 2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса».
2. Приказ Минздрава РФ № 291 от 30 июля 2001 г. «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем».
3. Подпрограмма «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2006 гг.)». Утверждена Постановлением Правительства Российской Федерации от 13 ноября 2001 г. № 790.
4. Подпрограмма «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)». Утверждена Постановлением Правительства Российской Федерации от 10 мая 2007 г. № 280.
5. Ротанов С.В. Разработка и опыт проведения внешнего контроля качества серологических исследований для диагностики сифилиса в дерматовенерологических учреждениях Российской Федерации. Вестн. дерматол., 2007; 3: 22—26.
6. К оценке качества серологических исследований в диагностике сифилиса. Росс. журн. кожн. венерич. болезней, 2008; 1: 52—56.
7. Ротанов С.В. Мероприятия внешнего контроля качества серологических исследований, направленных на серодиагностику сифилиса. Вестн. дерматол., 2008; 4: 9—16.
8. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Опыт организации системы контроля качества серологических исследований для диагностики сифилиса в Российской Федерации. Вестн. дерматол., 2009; 4: 27—34.
9. Ротанов С.В., Фриго Н.В., Лесная И.Н. Ресурсное обеспечение и качество диагностики сифилиса в дерматовенерологических учреждениях Российской Федерации. Росс. журн. кожн. венерич. болезней, 2009; 5: 44—49.
10. Изделие медицинского назначения — Набор реагентов «Экспертная панель контрольных сывороток для серодиагностики сифилиса «ЭП СИФИЛИС» по Техническим условиям ТУ 9398-001-01897647-2007 производства ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий». Разрешен к применению Приказом Росздравнадзора № 2797-Пр/07 от 18 сентября 2007 г.; РУ № ФСР-2007/00695.
11. Кубанова А.А. и др. Стандартные требования к организации деятельности лабораторий, осуществляющих диагностику ИППП. Изд. 2-е, исправленное и дополненное. М.: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития России», 2008.
12. База данных «Лечебно-профилактические учреждения субъектов Российской Федерации, осуществляющие серологические исследования с целью диагностики сифилитической инфекции». Авторы: Кубанова А.А., Ротанов С.В., Фриго Н.В. и др. Регистрационный № 2009620269 от 18 мая 2009 г. по заявке № 2009620152 от 27.03.2009.

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ОКАЗАНИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

А.А. МАРТЫНОВ, А.А. КУБАНОВ, Ю.И. МАТУШЕВСКАЯ

Potential and prospects of rendering high-end medical aid to dermatovenerological patients

A.A. MARTYNOV, A.A. KUBANOV, YU.I. MATUSHEVSKAYA

Об авторах:

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

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

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

На основе многолетнего опыта и анализа нормативно-правовых актов и методических документов авторами выделены этапы развития высокотехнологичной медицинской помощи при заболеваниях кожи и подкожной клетчатки, представлены особенности ее оказания. Проведенное авторами исследование возможностей региональных медицинских учреждений по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» позволило обосновать дальнейшие пути развития данного вида медицинской помощи.

Ключевые слова: высокотехнологичная медицинская помощь, федеральные медицинские учреждения, региональные медицинские учреждения, государственное задание за счет ассигнований федерального бюджета, хронические заболевания кожи и подкожной клетчатки.

The authors defined stages of development of high-end medical aid for skin and hypoderm diseases and presented particular features of such aid based on their many years' experience and analysis of normative and legal acts as well as methodical guidelines. A study of the potential of regional medical institutions in rendering high-end dermatovenerological aid conducted by the authors enabled them to substantiate further ways of development for this type of medical aid.

Key words: high-end medical aid, federal medical institutions, regional medical institutions, state assignment at the expense of allocations from the federal budget, chronic skin and hypoderm diseases

Развитие высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) в соответствии с основными положениями Концепции развития здравоохранения до 2020 г. является приоритетным направлением государственной политики в сфере здравоохранения.

Оказание ВМП больным с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки осуществлялось на базе федеральных научно-исследовательских институтов, а также клиник высших учебных заведений начиная с 70-х годов прошлого столетия. В первую очередь данное новшество коснулось больных псориазом, атопическим дерматитом и рядом других хронических дерматозов. Принципиальным отличием от ранее использованных схем лечения стал ввод в эксплуатацию высокотехнологичного физиотерапевтического оборудования, позволявшего значительно улучшить состояние больных за относительно короткий период.

Впервые обеспечение больных с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки дорогостоящими видами медицинской помощи за счет средств федерального бюджета введено приказом Минздрава России и Российской академии медицинских наук от 20.02.2002 № 50/14 «Об организации оказания высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи в учреждениях здравоохранения федерального подчинения» [2, 3]. Разделом «V. Прочие» Перечня высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи, подлежащих финансированию за счет федерального бюджета на 2002 г., был введен вид помощи «Лечение хронических дерматологических заболеваний». За счет средств федерального бюджета указанный вид высокотехнологичной (дорогостоящей) медицинской помощи оказывался на базе двух учреждений:

- ГУ «Центральный кожно-венерологический научно-исследовательский институт Минздрава России», Москва;

- Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Санкт-Петербург.

В последующие годы произошло увеличение как видов ВМП, оказываемой больным дерматовенерологического профиля (2007 г. — 6 видов; 2010 г. — 2 вида), так и числа федеральных медицинских учреждений, оказывавших данную помощь за счет ассигнований средств федерального бюджета (2008 г. — 18 ФГУ; 2010 г. — 13 ФГУ).

Недостатком организации оказания ВМП до 2006 г. было прежде всего отсутствие единого порядка ценообразования для учреждений, выполняющих высокотехнологичные (дорогостоящие) виды медицинской помощи, а также достоверной и объективной информации о реальной потребности населения в отдельных видах ВМП [4, 5].

Начиная со II квартала 2006 г. механизм оказания ВМП за счет средств федерального бюджета претерпел значительные изменения, чему способствовало начало реализации мероприятий приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения, в том числе законодательно определенное понятие ВМП как составной части специализированной медицинской помощи, которая оказывается гражданам при заболеваниях, требующих специальных методов диагностики, лечения и использования сложных, уникальных или ресурсоемких медицинских технологий (Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22.07.1993 № 5487-1) [6].

Изменения коснулись и оказания ВМП больным с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки. Прежде всего органами управления здравоохранения субъектов Российской Федерации была определена расчетная потребность в оказании отдельных видов ВМП, в результате чего сформировалось три потока больных с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, преимущественно определенных на основании удаленности региона от специализированного федерального медицинского учреждения:

- больные из субъектов Российской Федерации, в которых непосредственно расположены федеральные специализированные медицинские учреждения (до 70%);
- больные из субъектов Российской Федерации, расположенных рядом с федеральным округом, в котором находятся федеральные специализированные медицинские учреждения (до 25%);
- больные из отдаленных субъектов России (5—10%).

Параллельно были разработаны стандарты оказания ВМП, которые позволили определить на федеральном уровне гарантированный объем соответствующей медицинской помощи, предоставляемой гражданам Российской Федерации бесплатно за счет средств федерального бюджета, и осуществлять действенный контроль качества ее оказания. Всего

было разработано и утверждено более 300 стандартов ВМП, в том числе 10 по следующим нозологиям: атопический дерматит; кожная Т-клеточная лимфома; красный отрубевидный волосяной лишай; красный плоский лишай; лучевой дерматит; пиодермия; псориаз; псориатический артрит; пузырчатка; склеродермия (локализованная).

На основании стандартов оказания ВМП был сформирован Перечень высокотехнологичных видов медицинской помощи, оказываемых за счет средств федерального бюджета, по 20 профилям медицинской помощи. Впервые выделенный в 2006 г. профиль «дерматовенерология» объединил 6 видов высоких медицинских технологий. Раздел «дерматовенерология» Перечня высокотехнологичных видов медицинской помощи, оказываемой за счет средств федерального бюджета, в последующий период ежегодно изменялся, что определялось потребностью в отдельных видах ВМП.

В связи с переводом федеральных медицинских учреждений на работу в условиях выполнения государственного задания на оказание ВМП со II квартала 2006 г. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации 29.03.2006 № 220 был внедрен новый механизм финансирования ВМП по конечному результату (средства федерального бюджета стали направляться не на содержание федеральных медицинских учреждений, а на компенсацию затрат по утвержденным нормативам за каждого пролеченного больного).

Норматив финансовых затрат на оказание ВМП по профилю «дерматовенерология» был сформирован на основе соответствующих стандартов оказания медицинской помощи с учетом Номенклатуры работ и услуг в здравоохранении. Указанный норматив финансовых затрат утверждается ежегодно и включает расходы в расчете на одного пролеченного больного:

- на оплату труда работников с учетом начисления на заработную плату — в среднем до 30% от норматива финансовых затрат;
- на приобретение медикаментов, включая оплату дорогостоящих расходных материалов, предусмотренных стандартами оказания высокотехнологичной медицинской помощи, утверждаемыми Минздравсоцразвития России, — в среднем до 60% от норматива финансовых затрат;
- на приобретение, техническое обеспечение и ремонт медицинского оборудования, используемого при оказании высокотехнологичной медицинской помощи, — в среднем до 10% от норматива финансовых затрат.

Следует учитывать, что расчетный норматив финансовых затрат на оказание ВМП по профилю «дерматовенерология» значительно превышает утверждаемый норматив финансовых затрат на оказание ВМП по профилю (так называемый среднeproфиль-

ный норматив) и не покрывает всех расходов федерального медицинского учреждения, связанных с оказанием высоких медицинских технологий. Так, в условиях ГНЦД лечение больного псориазом может достигать суммы более 290 тыс. рублей, а больного атопическим дерматитом — около 63 тыс. рублей, тогда как лечение больного локализованной склеродермией не превышает 12 тыс. рублей. Поэтому расходы федерального государственного учреждения, связанные с оказанием ВМП больному по государственному заданию (например, питание больных и др.), дополнительно обеспечиваются учреждением за счет бюджетных и внебюджетных средств.

Из всего многообразия реализуемых на территории Российской Федерации методов развития ВМП в дерматовенерологии используются лишь два:

- вплоть до 2007 г. проводилось наращивание объемов оказания ВМП по профилю (2002 г. — 550 больных; 2003 г. — 675 больных; 2004 г. — 1245 больных; 2005 г. — 1550 больных; 2006 г. — 2020 больных; 2007 г. — 2861 больной); начиная с 2008 г. отмечается постепенное снижение планируемых объемов оказания данного вида медицинской помощи в связи с низкой потребностью органов управления здравоохранения субъектов Российской Федерации (2008 г. — 2737 больных; 2009 г. — 2641 больной; 2010 г. — 2372 больных);
- осуществление закупок медицинского оборудования для развития новых медицинских технологий (за счет ассигнований федерального бюджета).

Учитывая, что одним из перспективных направлений развития специализированной медицинской помощи в Российской Федерации является тиражирование ВМП в медицинских учреждениях, находящихся в ведении органов государственной власти субъектов Российской Федерации в области охраны здоровья граждан и муниципальных образований, ГНЦД был проведен анализ возможностей названных медицинских учреждений по оказанию ВМП по профилю «дерматовенерология». Установлено, что в течение 2007 г. за счет региональных бюджетов всего было пролечено с использованием ВМП 65 233 больных, что составило 37% от общего объема ВМП в Российской Федерации. При этом по профилю «дерматовенерология» за счет региональных бюджетов лечение получили всего 90 (3%) больных.

Проведенный анализ оснащенности, структуры и профессионального уровня кадрового состава 15 региональных специализированных медицинских учреждений дерматовенерологического профиля выявил их соответствие требованиям, предъявляемым Методическими рекомендациями Минздравсоцразвития России от 18.12.2007 юридическим лицам при осуществлении работ (услуг) в части ВМП по профилю «дерматовенерология». Это также

подтверждается наличием лицензии на право осуществления медицинской деятельности в части выполнения работ и услуг по дерматовенерологии при оказании ВМП.

Возможные причины, сдерживающие развитие ВМП по профилю «дерматовенерология» в региональных специализированных медицинских учреждениях, заключаются в механизмах финансового обеспечения данного вида медицинской помощи, которые различаются в зависимости от региона. На территории семи субъектов Российской Федерации (Самарская, Ростовская и другие области) оказание ВМП выделено в отдельный самостоятельный вид расходов и обеспечено финансовыми средствами, преимущественно за счет регионального бюджета. При формировании задания на оказание ВМП рассчитываются тарифы за отдельные объемы медицинской помощи по законченному случаю лечения по полному тарифу. Разновидностью данного механизма является планирование расходов на оплату отдельных видов ВМП в федеральных медицинских учреждениях, а также медицинских учреждениях, находящихся в ведении других субъектов Российской Федерации. Альтернативным механизмом оказания ВМП в региональных медицинских учреждениях является финансовое обеспечение за счет средств территориальных фондов ОМС в рамках территориальной Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи по тарифу за пролеченного больного по соответствующему профилю. По сути, оказание ВМП осуществляется в рамках текущего финансирования медицинских учреждений. Вторая модель финансового обеспечения ВМП имеет наибольшее распространение на территории Российской Федерации.

Согласно полученным результатам по профилю «дерматовенерология» оказание ВМП за счет средств бюджетов отдельных субъектов Российской Федерации осуществляется жителям лишь двух из включенных в настоящее исследование регионов — Чувашская Республика (54 пролеченных больных) и Самарская область (36 пролеченных больных), где оказанные объемы ВМП обеспечены финансовыми средствами по полному тарифу.

Положительными моментами оказания ВМП в региональных медицинских учреждениях являются:

- уменьшение транспортных расходов, связанных с проездом больного, а при наличии медицинских показаний и сопровождающего лица — к месту лечения и обратно;
- значительное сокращение срока рассмотрения документов и сроков принятия решения о направлении на лечение с использованием высоких медицинских технологий до 5—7 дней;
- повышение доступности ВМП жителям сельских и удаленных районов;

- возможность проведения при наличии показаний необходимых медицинских обследований на базе медицинского учреждения, в котором в дальнейшем планируется оказание ВМП (при этом существует возможность проведения необходимого комплекса лабораторного и инструментального обследования в амбулаторных условиях).

Таким образом, с учетом сохраняющейся недоступности ВМП по профилю «дерматовенерология» для больных, проживающих на значительном удалении от профильных федеральных государственных учреждений, участвующих в реализации государственного задания на оказание данного вида медицинской помощи, представляется целесообразным развитие ВМП по профилю «дерматовенерология» в специализированных медицинских учреждениях, находящихся в ведении органов управления здравоохранения субъектов Российской Федерации. С этой целью необходимо использовать не только планирование медицинской помощи за счет средств областных бюджетов, но и размещение части государственного задания на оказание ВМП за счет ассигнований федерального бюджета в обозначенных выше региональных медицинских учреждениях.

Тиражирование ВМП по профилю «дерматовенерология» должно осуществляться в строго отобранных специализированных медицинских учреждениях каждого федерального округа, на которые возможно возложение функций межрайонных центров по оказанию ВМП. Другим возможным вариантом повышения доступности ВМП больным с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки может стать создание филиалов профильных федеральных государственных учреждений на базе медицинских учреждений субъектов Российской Федерации, имеющих соответствующие мощности и кадровый потенциал.

Таким образом, в развитии ВМП по профилю «дерматовенерология» за счет ассигнований федерального бюджета условно можно выделить два этапа: 1993—2001 гг. — разработка и внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения для больных, страдающих хроническими, тяжело протекающими дерматозами; 2002—2008 гг. — наращивание объемов оказания ВМП. Разработка и внедрение новых форм организации деятельности федеральных государственных учреждений за

период с 2002 по 2008 г. позволили почти в 5 раз (2002 г. — 0,4 случая на 100 000 населения; 2008 г. — 1,9 случая на 100 000 населения) увеличить доступность ВМП по профилю «дерматовенерология» для населения Российской Федерации и максимально приблизить фактические объемы оказания данного вида медицинской помощи к реальной потребности в ней; соблюдение стандартов ВМП способствует обеспечению высокого качества предоставляемых медицинских услуг; внедрение новых форм организации оказания федеральными государственными учреждениями ВМП по профилю «дерматовенерология» позволило повысить заинтересованность специалистов в повышении качества предоставляемых медицинских услуг и разработке новых видов ВМП посредством повышения оплаты труда за участие в реализации государственного задания.

По результатам проведенного исследования установлено, что ресурсные возможности ряда кожно-венерологических диспансеров, находящихся в ведении органов государственной власти субъектов Российской Федерации в области охраны здоровья граждан, позволяют оказывать ВМП по профилю «дерматовенерология». Обосновано тиражирование отдельных видов ВМП по профилю «дерматовенерология» за счет ассигнований федерального бюджета на базе региональных медицинских учреждений после прохождения официальной процедуры допуска к оказанию высокотехнологичной медицинской помощи [7].

Литература

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2008 г. №1662-р (Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года).
2. Перхов В.И. Анализ новых тенденций и организационных мероприятий в вопросах обеспечения населения Российской Федерации высокотехнологичной медицинской помощью году. Часть 1. Менеджер здравоохранения 2008; 11: 21—26.
3. Перхов В.И. Анализ новых тенденций и организационных мероприятий в вопросах обеспечения населения Российской Федерации высокотехнологичной медицинской помощью году. Часть 2. Менеджер здравоохранения 2008; 12: 22—29.
4. Перхов В.И. О проблемах в вопросах обеспечения населения Российской Федерации бесплатной высокотехнологичной медицинской помощью. Здравоохранение 2009; 2: 36—45.
5. Горбунов С.Н., Никонов Е.Л. Оказание высокотехнологичной медицинской помощи населению России: анализ нормативных документов. Вестник Росздравнадзора 2008; 2: 31—38.
6. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22.07.1993 № 5487-1.
7. Серегина И.Ф. Актуальные вопросы лицензирования и контроля за оказанием высокотехнологичных видов медицинской помощи. Заместитель главного врача 2009; 12 (43): 64—67.

ТЕЛЕКОММУНИКАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ НА СЛУЖБЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

А.А. КУБАНОВА, А.А. МАРТЫНОВ, И.Н. ЛЕСНАЯ, А.А. КУБАНОВ, Е.В. ПИРОГОВА

Telecommunications technologies used in dermatovenerology

A.A. KUBANOVA, A.A. MARTYNOV, I.N. LESNAYA, A.A. KUBANOV, YE.V. PIROGOVA

Об авторах:

А.А. Кубанова — главный внештатный дерматовенеролог и косметолог Минздравсоцразвития РФ, директор ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор

А.А. Мартынов — ведущий научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии, д.м.н., профессор кафедры

И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-клинической работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н

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

Е.В. Пирогова — аспирант Государственного научного центра дерматовенерологии

Представлены основные направления деятельности Государственного научного центра дерматовенерологии по развитию телемедицины в процессе предоставления специализированной медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля, дистанционного образования специалистов в области дерматовенерологии и косметологии. Приведены современные данные о потенциальных возможностях и уровне развития информационных и телекоммуникационных технологий в специализированных медицинских учреждениях дерматовенерологического профиля.

Ключевые слова: дерматовенерология, косметология, информационные технологии, телемедицина, телемедицинские консультации, дистанционное обучение.

The article discusses key lines of activities of the State Research Center for Dermatology and Venereology related to the development of telemedicine in the process of rendering specialized medical aid to dermatovenerological patients and distance education for experts in the field of dermatology, venereology and cosmetology. It presents up-to-date data on the potential and level of development of information and telecommunications technologies in specialized dermatovenerological medical institutions.

Key words: dermatovenerology, cosmetology, information technologies, telemedicine, telemedical consultations, distance education.

Реализация государственной политики, направленной на совершенствование системы предоставления медицинской помощи населению Российской Федерации, повышение доступности и качества специализированной медицинской помощи предусматривает интенсивное развитие и внедрение в повседневную деятельность медицинских учреждений современных ресурсосберегающих информационных и телекоммуникационных технологий [1, 2].

Высоким требованиям в обеспечении доступной и качественной специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля соответствуют телемедицинские технологии. Телемедицина, по определению Всемирной организации здравоохранения, представляет собой «деятельность, услуги, системы, ассоциированные

с оказанием дистанционной медицинской помощи, обучением, развитием здравоохранения посредством информационных и коммуникационных технологий» [3].

Внедрение телемедицинских технологий особенно важно для специализированных медицинских учреждений Российской Федерации, поскольку не все пациенты дерматовенерологического профиля имеют возможность своевременного получения высококвалифицированной помощи. Это обусловлено рядом факторов: значительной территориальной отдаленностью отдельных субъектов Российской Федерации; хаотичным распределением населения; локализацией специализированных медицинских учреждений с высококвалифицированными специалистами в крупных городах.

Результаты многочисленных зарубежных исследований показывают, что телемедицина сокращает транспортные расходы, время ожидания консультации, стоимость лечения, последующие контрольные визиты и повышает доступность специализирован-

ной дерматовенерологической помощи жителям территориально отдаленных регионов [5—15].

Успешное внедрение телемедицины определяется уровнем развития информационной и телекоммуникационной инфраструктуры специализированного медицинского учреждения [3, 4].

В 2009 г. в Государственном научном центре дерматовенерологии (ГНЦД) началось исследование по оценке уровня развития информационной и телекоммуникационной инфраструктуры специализированных медицинских учреждений дерматовенерологического профиля в субъектах Российской Федерации. Полученные в течение 2010 г. данные свидетельствуют о недостаточном и хаотичном уровне развития информационных и телемедицинских технологий, используемых при оказании специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи по профилю «дерматовенерология». Установлено, что в специализированных дерматовенерологических учреждениях 30 субъектов Российской Федерации оснащенность аппаратными средствами составляет всего 1259 персональных компьютеров, что в среднем соответствует 39 компьютерам на 1 специализированное медицинское учреждение, а соответственно на 100 медицинских работников — 19 персональных компьютеров. Кроме того, на долю компьютеров типа «пентиум четыре и выше» приходится около 30% от общего объема имеющегося оборудования. При этом нами был установлен недостаточный уровень развития телекоммуникационных технологий спе-

циализированных медицинских учреждений (только 13% персональных компьютеров имеют свободный доступ к сети Интернет).

Проведенный нами анализ использования программного обеспечения в специализированных дерматовенерологических учреждениях показал, что в основном средства автоматизации направлены на снижение трудоемкости локальных учетно-расчетных задач (бухгалтерия, учет услуг, статистика и т. п.). На долю профессиональной медицинской деятельности приходится не более 15—17% имеющегося компьютерного оборудования.

Особенно следует отметить данные по использованию телемедицинских информационных систем при оказании медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля. В основном подобные системы сосредоточены в Центральном (0,3%), Северо-Западном (0,3%) и Сибирском (0,2%) федеральных округах, а уровень оснащенности других регионов не превышает 0,1% (рис. 1).

В целях реализации государственной политики в области охраны здоровья граждан Российской Федерации ГНЦД проводит ряд последовательных мероприятий по внедрению и использованию современных телекоммуникационных технологий в деятельность специализированных дерматовенерологических учреждений Российской Федерации. Целями проводимых мероприятий являются:

- повышение эффективности оказания медицинских услуг больным дерматовенерологического профиля за счет использования опыта

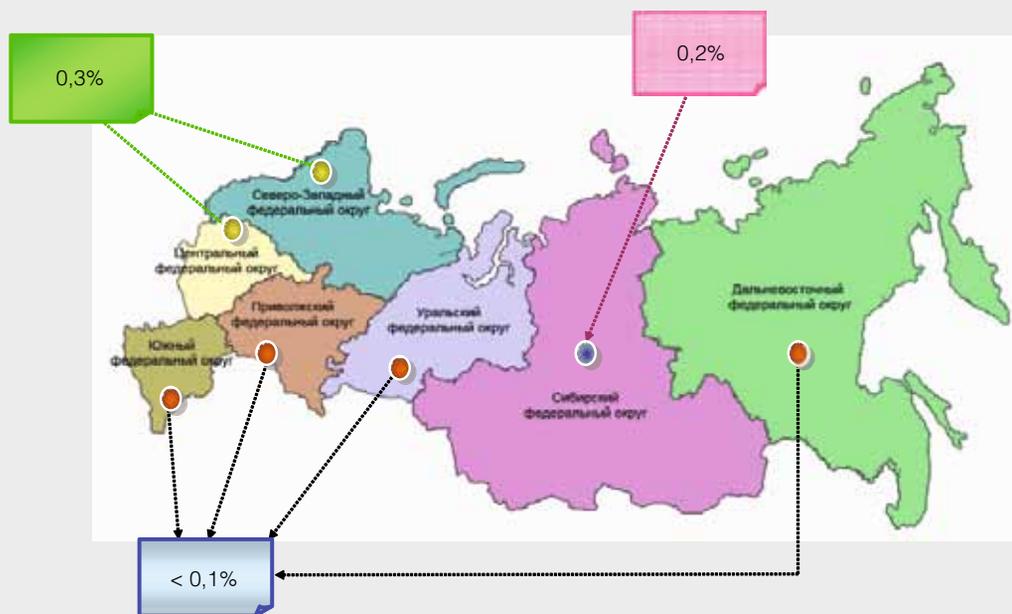


Рис. 1. Телемедицинские системы в субъектах Российской Федерации



Рис. 2. Проведение сеанса телемедицины по отбору пациентов на лечение с использованием высокотехнологичной медицинской помощи в условиях ГНЦА

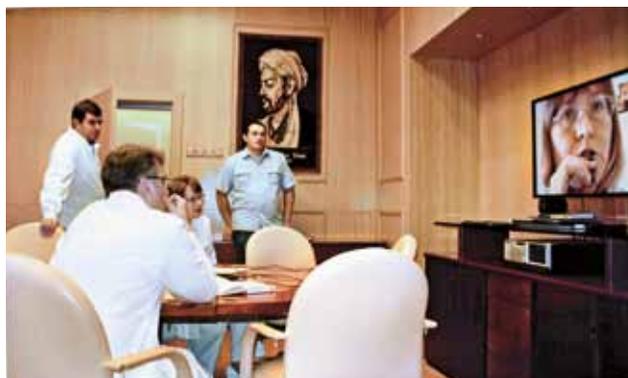


Рис. 3. В ходе обсуждения клинического случая, представленного специалистами Мурманского областного центра специализированных видов медицинской помощи

высококвалифицированных специалистов для постановки или уточнения диагноза, выбора тактики ведения, рассмотрения вопроса о необходимости и сроках проведения амбулаторного и стационарного лечения пациентов в условиях федеральных и(или) региональных специализированных медицинских учреждений;

- совершенствование и развитие непрерывного дистанционного образования врачей в области дерматовенерологии и косметологии.

Начиная с 2009 г. в ГНЦД функционирует телемедицинский центр, предоставляющий следующие виды медицинских услуг:

- проведение в соответствии с утвержденным регламентом теледерматологических консультаций, консилиумов по вопросам диагностики, выбора тактики лечения пациентов, страдающих хроническими заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, отбора пациентов на лечение с использованием высокотехнологичной медицинской помощи;
- дистанционное проведение научно-практических семинаров, лекций для врачей дерматовенерологов без отрыва от основной работы с привлечением высококвалифицированных преподавателей.

Информационное взаимодействие между консультирующим и консультируемым телемедицинскими центрами осуществляется в режиме реального времени с помощью телемедицинской технологии видеоконференц-связи или видеоконференции. Телемедицинские консультации специалистов ГНЦД проводятся в соответствии с предварительной заявкой (рис. 2, 3).

Технология видеоконференцсвязи, применяемая в области дерматовенерологии, характеризуется оптимальными результатами и эффективностью, а именно [9, 10, 13]:

- сокращает время на переезды и связанные с ними транспортные расходы;

- имеет высокую диагностическую точность и надежность;
- предоставляет пациенту возможность лично взаимодействовать с консультантами.

Применение телемедицины посредством информационных технологий в дерматовенерологии, безусловно, перспективно, поскольку позволяет совершенствовать лечебно-диагностический процесс за счет повышения доступности для пациентов дерматовенерологического профиля эффективных медицинских услуг. Кроме того, современные телемедицинские технологии оказывают существенное влияние на развитие отечественной дерматовенерологии.

Вместе с тем полученные нами данные по оценке уровня информационной и коммуникационной инфраструктуры специализированных дерматовенерологических учреждений, находящихся в ведении субъектов Российской Федерации, продемонстрировали слабую готовность последних к работе с современными информационными и телекоммуникационными технологиями. Это может в значительной степени осложнить реализацию отдельных положений «Концепции развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г.», обозначенных в программных документах Правительства Российской Федерации [1, 16].

Литература

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2008 г. № 1662-р (Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г.).
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской академии медицинских наук от 27 августа 2001 г. № 344/76 «Об утверждении Концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации».
3. Венедиктов Д.Д., Григорьев А.И., Казинов В.А., Кобринский Б.А. И соавт. Телемедицинские технологии в здравоохранении России (Обзорная справка). 2006; 1–5.

4. Беляков В.К., Пивень Д.В., Барышева С.А. Применение телемедицины для обеспечения качества медицинской помощи. *Врач и информационные технологии*. 2007; 3: 63—68.
5. Whited J.D. Tele dermatology research review. *Int J Dermatol* 2006; 45: 220—229.
6. Wurm E.T., Terri M.C., Soyer H.P. Tele dermatology: how to start a new teaching and diagnostic era in medicine. *Dermatol Clin* 2008; 26: 295—300.
7. Solberg K.S. Telemedicine set to grow in India over the next 5 years. *Lancet* 2007; 371: 17—18.
8. Smith J.D., Margolis S.A., Ayton J. et al. Defining remote medical practice: a consensus viewpoint of medical practitioners working and teaching in remote practice. *Med J Austral* 2008; 188: 159—161.
9. Eedy D.J., Wootton R. Tele dermatology: a review. *Br J Dermatol* 2001; 144: 696—707.
10. Norum J., Pederssen S., Stormer J. et al. Prioritisation of telemedicine services for large scale implementation in Norway. *J Telemed Telecare* 2007; 13: 185—172.
11. Eminoviae N., de Keizer N.F., Bindels P.J., Hasman A. Maturity of tele dermatology evaluation research: a systematic literature review. *Br J Dermatol* 2007; 56: 412—419.
12. Perednia D., Allen A. Telemedicine technology and clinical applications. *JAMA* 1995; 273: 483—488.
13. Chan H.H., Woo J., Chan W.M., Hjelm M. Tele dermatology in Hong Kong: a cost-effective method to provide service to the elderly patients living in institution. *Internat J Dermatol* 2000; 39: 774—778.
14. Heinzelmann P.J., Williams C.M., Lugn N.E., Kvedar J.C. Clinical outcomes associated with telemedicine/telehealth. *Telemed J E Health* 2005; 11: 329—347.
15. Wurm E.M., Hofmann-Wellenhof R., Wurm R., Soyer H.P. Telemedicine and tele dermatology: past, present and future. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 106—112.
16. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2008 г. № 1663-р (Основные направления деятельности Правительства Российской Федерации на период до 2012 г.).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ В МОНИТОРИНГЕ РЕСУРСНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И КОНТРОЛЕ ЗА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

И.Н. ЛЕСНАЯ

Use of up-to-date information systems in the monitoring of resources of medical institutions of the dermatovenerology profile and control over the morbidity rate for socially significant infections

I.N. LESNAYA

Об авторе:

И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-клинической работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н

Статья посвящена вопросам внедрения в деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля новых информационно-коммуникационных технологий, направленных на совершенствование организации оказания медицинской помощи населению Российской Федерации по профилю «дерматовенерология». Проведена оценка показателей ресурсов и деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля по данным, представленным на сайте <http://www.monitoring-ipp.ru>.

Ключевые слова: информационно-коммуникационные технологии, медицинские информационно-аналитические системы, заболеваемость, социально-значимые инфекции.

The article covers problems of introduction of new information and communications technologies aimed at the improvement of dermatovenerological medical aid rendered to the population of the Russian Federation in medical institutions of the dermatovenerological profile. The authors evaluated indices of resources and operations of medical institutions of the dermatovenerological profile based on the data presented at www.monitoring-ipp.ru.

Key words: information and communications technologies, medical information and analytical systems, morbidity rate, socially significant infections.

Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. предусматривает широкое внедрение информационно-компьютерных технологий в деятельности медицинских организаций [1, 2].

Глава Минздравсоцразвития России Т.А. Голикова в своем выступлении на заседании Совета по развитию информационного общества при Президенте Российской Федерации подчеркнула, что внедрение информационно-коммуникационных технологий в систему здравоохранения является неотъемлемой составляющей концепции информатизации здравоохранения. Для реализации приори-

тетных направлений данной концепции необходимо в том числе:

- создание информационной системы для ведения персонифицированного учета оказания медицинской помощи гражданам Российской Федерации в рамках предоставления государственных гарантий по оказанию бесплатной медицинской помощи населению;
- развитие технологий персонального мониторинга здоровья пациентов;
- создание и развитие информационно-аналитических систем и их широкомасштабное внедрение в деятельность медицинских организаций [3].

По словам директора Департамента информатизации Минздравсоцразвития России О.В. Симакова: «...широкая информатизация — не самоцель, это средство для достижения цели, способ, с помощью

которого удастся повысить эффективность российской системы здравоохранения».

Одним из основных направлений информатизации системы здравоохранения является «мониторинг процессов, связанных со здоровьем населения», для оценки которого необходимо:

- получение достоверной статистической информации в полном объеме;
- снижение трудоемкости в ее подготовке и обработке;
- получение оперативной статистической информации в режиме реального времени.

Для решения поставленных задач необходим унифицированный подход к подготовке, сбору, контролю, обработке учетной и отчетной статистической информации на основе современных компьютерных технологий и базовых инструментальных средств, что позволит систематизировать, формализовать и унифицировать систему отраслевой отчетности [3].

В рамках реализации подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» (далее — Программа) Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)» в Государственном научном центре дерматовенерологии на базе современных компьютерных технологий была создана информационно-аналитическая система, позволяющая осуществлять

регистрацию случаев заболеваний инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), а также оценивать эффективность мероприятий, реализуемых в рамках Программы. Электронная информационно-аналитическая система отвечает современным требованиям сбора и хранения информации, имеет несколько степеней защиты. Для входа в программу необходимы логин и пароль, которые специально были разработаны и присвоены каждой медицинской организации дерматовенерологического профиля в субъектах Российской Федерации.

Компьютерная программа состоит из двух основных блоков, которые для удобства пользователей и быстроты передачи информации располагаются в Интернете: 1-й блок — «Электронная версия учетных форм регистрации и анализа заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем» на сайте <http://www.cnikvi.ru>; 2-й блок — «Мониторинг выполнения мероприятий» на сайте <http://www.monitoring-ipp.ru> (рис. 1, 2) [3].

Электронная версия учетных форм регистрации и анализа заболеваемости ИППП обеспечивает унифицированный сбор информации по инфекциям, передаваемым половым путем, и заразными кожными болезнями на основании ввода учетного документа — формы № 089/у-кв: «Извещение о больном с вновь установленным диагнозом сифилиса, гоно-

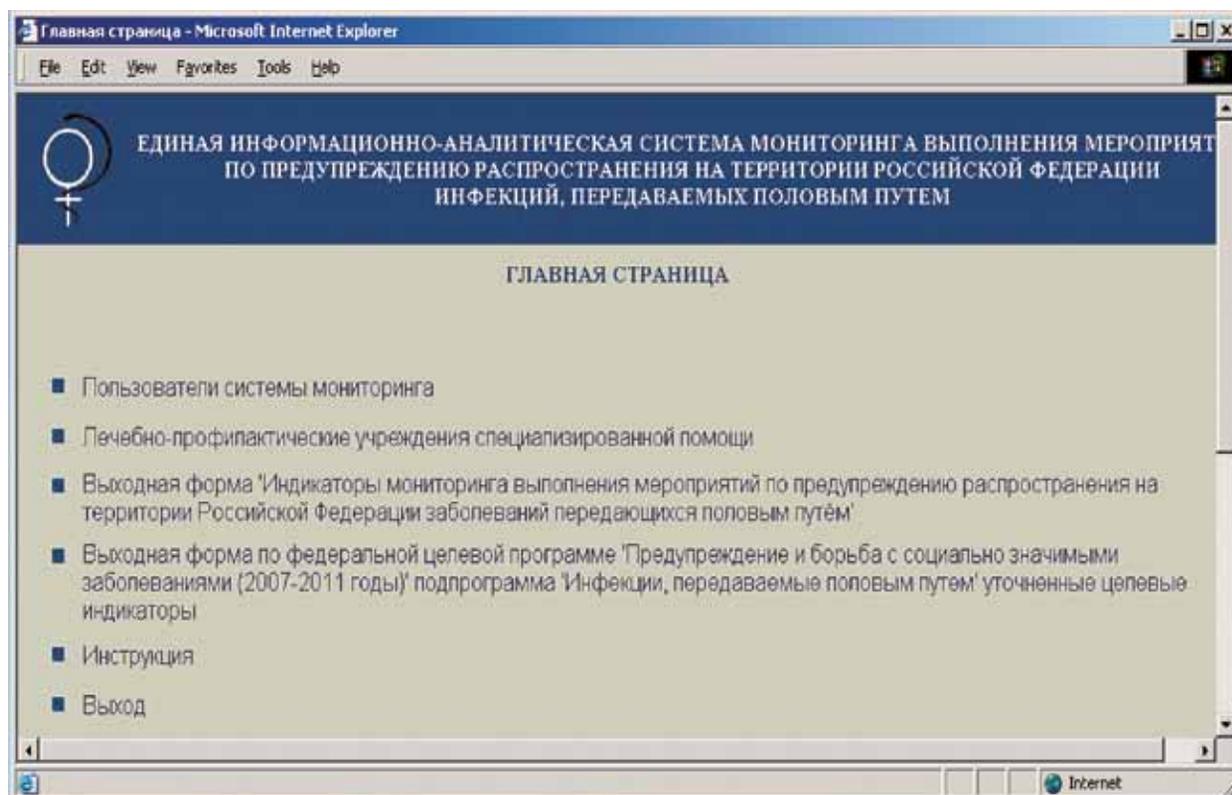


Рис. 1. Главная страница блока 1 на сайте <http://www.monitoring-ipp.ru>

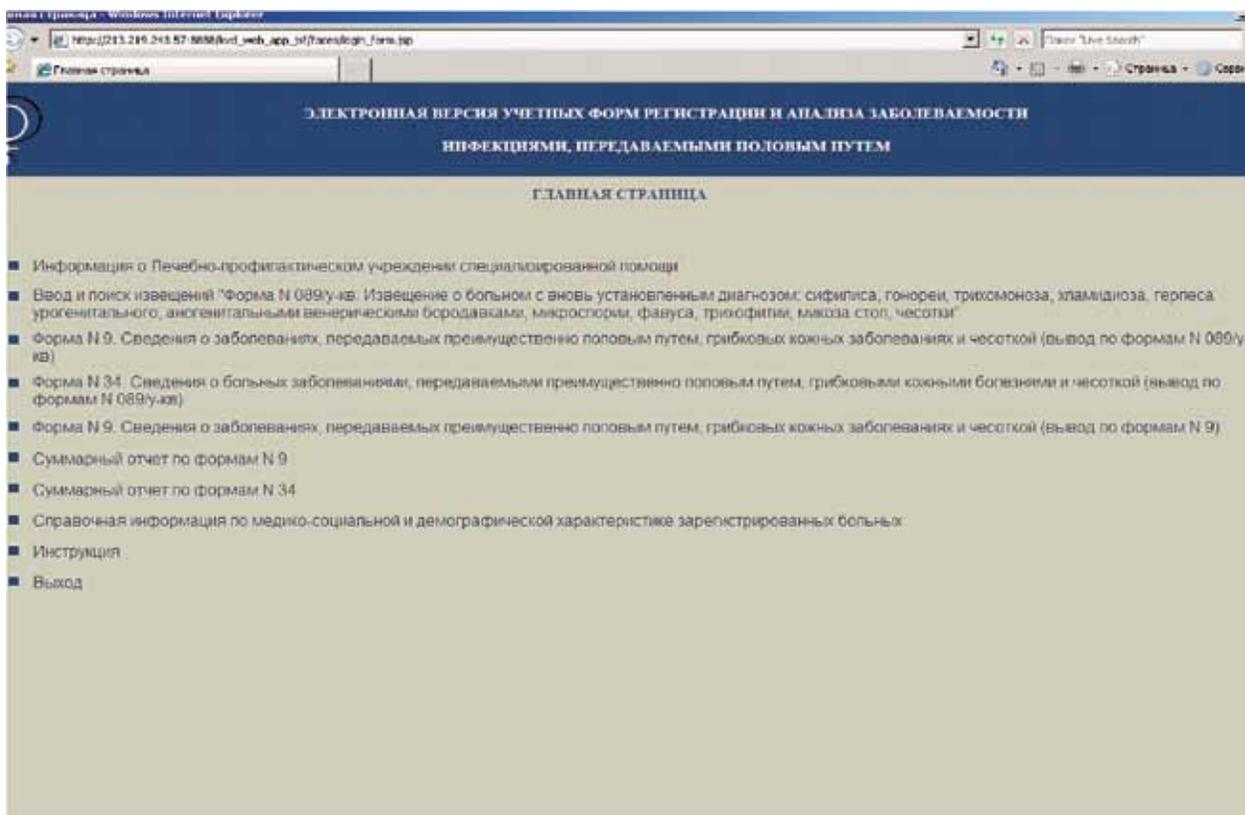


Рис. 2. Главная страница блока 2 на сайте [http:// www.cnikvi.ru](http://www.cnikvi.ru)

реи, трихомоноза, хламидиоза, герпеса уrogenитального, аногенитальными бородавками, микроспории, фавуса, трихофитии, микоза стоп, чесотки», утвержденной приказом Минздрава России № 403 от 12.08.2003 г.

Компьютерная программа позволяет на основании ввода учетного документа — формы № 089/у-кв одновременно осуществлять формирование государственных статистических отчетных форм:

- ф. № 9 «Сведения о заболеваниях, передаваемых преимущественно половым путем, грибковых кожных заболеваниях и чесоткой», утвержденной Постановлением Госкомстата России от 10.09.2002 № 175;
- ф. № 34 «Сведения о больных с заболеваниями, передаваемыми преимущественно половым путем, грибковыми кожными болезнями и чесоткой», утвержденной Постановлением Госкомстата России от 07.10.2003 г. № 88.

С внесением изменений в отчетную форму Федерального государственного статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» с 2009 г. учреждения начали представлять сведения по учету больных псориазом, экземой, локализованной склеродермией, пузырьчаткой и другими дерматозами.

С введением указанной отчетной формы впервые появляется возможность оценки эпидемиологической ситуации по наиболее распространенным дерматозам в Российской Федерации.

Второй блок информационно-аналитической системы «Мониторинг выполнения мероприятий» позволяет осуществлять сбор и анализ информации из субъектов Российской Федерации по ресурсам и деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь населению по профилю «дерматовенерология» (рис. 3), в том числе по следующим пунктам:

- число амбулаторно-поликлинических подразделений в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) дерматовенерологического профиля;
- число лабораторий, входящих в лабораторно-диагностическое подразделение в ЛПУ дерматовенерологического профиля;
- число больничных коек в стационарных отделениях ЛПУ дерматовенерологического профиля и многопрофильных больниц;
- средняя длительность пребывания больного на койке в ЛПУ дерматовенерологического профиля;
- показатель полноты использования развернутого коечного фонда в ЛПУ дерматовенерологического профиля: фактическое число дней

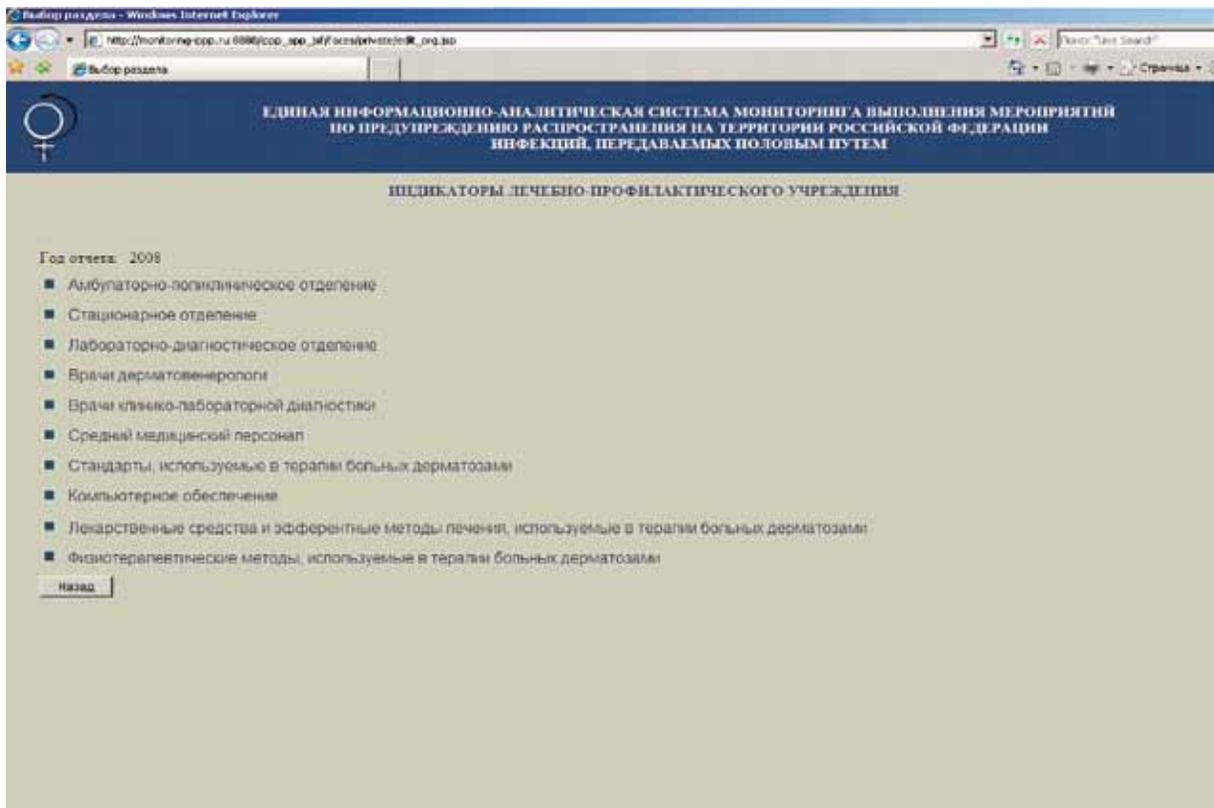


Рис. 3. Страница программы по ресурсам и деятельности учреждения

занятости койки, плановое число дней занятости койки;

- число ЛПУ дерматовенерологического профиля, финансируемых из средств: федерального бюджета, бюджета субъекта Федерации, муниципального бюджета, из других источников;
- число врачей клинко-лабораторной диагностики;
- число врачей клинко-лабораторной диагностики на 10 000 населения;
- число врачей клинко-лабораторной диагностики, прошедших курсы повышения квалификации в течение последних 5 лет;
- число врачей клинко-лабораторной диагностики, имеющих ученые степени (доктора медицинских наук, кандидаты медицинских наук);
- число врачей клинко-лабораторной диагностики, имеющих медицинские категории (высшую медицинскую категорию, первую медицинскую категорию, вторую медицинскую категорию, не имеющие категории);
- число врачей клинко-лабораторной диагностики, прошедших специализацию в интернатуре, ординатуре, окончивших курсы профессиональной переподготовки;
- возрастные категории врачей клинко-лабораторной диагностики (рис. 4);

- оснащенность ЛПУ компьютерной техникой.

В процессе работы сайтов происходит постоянная корректировка и усовершенствование информационно-аналитической системы с учетом изменяющихся подходов к оценке работы ЛПУ по повышению доступности и качества оказания медицинской помощи больным ИППП.

Анализ деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации в 2009 году показал, что все учреждения, представившие сведения по ресурсам и деятельности, относятся к государственным учреждениям, имеющим лицензию на оказание медицинской деятельности по дерматовенерологии.

Финансирование специализированных учреждений дерматовенерологического профиля осуществляется из нескольких источников: средств бюджета субъекта — 17,5%, бюджета Российской Федерации — 72,0%, средств обязательного медицинского страхования и внебюджетных источников — 12,5%.

Штатные должности в лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля укомплектованы врачами-дерматовенерологами в среднем на 89%, а врачами клинко-лабораторной диагностики — на 62%. Все врачи в течение последних 5 лет прошли курсы повышения квалификации, 88% из них имеют

Рис. 4. Страница программы по состоянию кадрового обеспечения учреждения

медицинские категории. Из общего числа врачей-дерматовенерологов высшую категорию имеют 43,5%, первую категорию — 35,8%, вторую — 15%, не имеют категории — 5,7%. Основной состав (48,5%) работающих врачей находится в возрасте от 41 года до 69 лет, в возрасте от 25 до 40 лет — 40,3%, 60 лет и старше — 11,2%. Профессиональное образование получали все врачи дерматовенерологии: в интернатуре (73%), ординатуре и путем профессиональной переподготовки (27%).

Все медицинские организации дерматовенерологического профиля в своем составе имеют следующие подразделения: организационно-методический отдел, амбулаторно-поликлиническое отделение, лабораторно-диагностическое отделение. Большинство амбулаторно-поликлинических отделений имеют кабинеты: дерматологический, микологический, косметологический, физиотерапевтический, процедурный, венерологический. В ряде организаций в структуру амбулаторно-поликлинического отделения входит стационар дневного пребывания.

В лабораторно-диагностическое подразделение входят следующие лаборатории: серологическая, бактериологическая, клинико-диагностическая и микологическая. Более чем в половине ЛПУ в структуру лабораторно-диагностического подраз-

деления входят молекулярно-диагностические лаборатории. Врачи клинико-лабораторной диагностики в соответствии с категорией распределяются следующим образом: 50,3% имеют первую и вторую категории, а высшую только 29,0%; не имеют категории 20,7%. Возраст врачей, работающих в лабораторно-диагностических подразделениях, составляет 40—60 лет (70%), только 30% приходится на возраст 25—40 лет.

Обеспеченность населения врачами-дерматовенерологами в субъектах РФ, как и в предыдущие годы, составляет 0,7 на 10 000 населения.

Более чем 80% дерматовенерологических учреждений имеют в своем составе стационарные отделения круглосуточного пребывания. Стационары оснащены дерматовенерологическими койками для взрослых и детей. В структуре стационара имеются отделения для дерматологических больных и отделения для больных ИППП. Средняя длительность пребывания дерматологического больного на койке составляет в среднем от 21 до 23 дней, а большого ИППП — 17,5 дня. Фактическое среднее число дней занятости койки составляет 318,6 в году.оборот дерматовенерологической койки равен 26,3.

В своей работе все дерматовенерологические учреждения при оказании стационарной ме-

дицинской помощи больным используют федеральные стандарты. При оказании амбулаторно-поликлинической помощи только 21% дерматовенерологических организаций в своей практике используют федеральные стандарты. Подавляющее большинство учреждений в своей работе руководствуются стандартами оказания медицинской помощи, утвержденными на уровне субъекта, что в условиях внедрения единой для всей страны стандартизации оказания медицинской помощи недопустимо и требует обязательного перехода на федеральные стандарты оказания медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля.

Практически все медицинские организации имеют доступ к Интернету. Из них около 90% выходят в Интернет через модемное соединение и только некоторые имеют выделенный канал.

Таким образом, функционирующая информационно-аналитическая система мониторинга предоставляет возможность проводить анализ заболеваемости ИППП и заразными кожными болезнями, а также осуществлять анализ ресурсов и деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля в оперативном режиме.

Основными проблемами, стоящими на пути внедрения аналитической системы в медицинские организации, являются слабая материально-техническая база, неудовлетворительное обеспечение доступа в Интернет, отсутствие опыта работы с персональными компьютерами у персонала. Для решения поставленной задачи органами

управления здравоохранения субъектов Российской Федерации необходимо принятие решений, направленных на развитие информационных технологий медицинских организаций, что позволит повысить эффективность российской системы здравоохранения.

Другим перспективным направлением в развитии компьютерной информационно-аналитической системы станет объединение всех профильных медицинских организаций в единую компьютерную сеть, что позволит перейти на качественно новый уровень в управлении организации оказания медицинской помощи населению, рационально использовать финансовые ресурсы, пользоваться единым стандартом при выборе схем лечения, осуществлять оценку эффективности деятельности учреждений [4, 5].

Литература

1. Проект Концепции развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2020 года.
2. Приказ Минздрава России и РАМН от 27 августа 2001 г. № 344/76 «Об утверждении Концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации».
3. Кубанова А.А., Мартынов А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А., Пирогова Е.В. Современные информационные технологии в деятельности специализированных дерматовенерологических учреждений. Вестник дерматологии и венерологии. 2009; (6): 4–15.
4. Bashshur R.L. Telemedicine effects: cost, quality, and access. J Med Syst. 1995 Apr. 19, (2): 81–91.
5. Assessment of Approaches to Evaluating Telemedicine. Final Report. Department of Health and Human Services. The Lewin Group, Inc. 2000. 52 p.

ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ МОНИТОРИНГА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ *N. GONORRHOEAЕ*

И.Н. ЛЕСНАЯ, В.С. СОЛОМКА, Н.В. ФРИГО, А.А. КУБАНОВ, С.А. ПОЛЕВЩИКОВА, С.В. СИДОРЕНКО

Selection of drugs for treatment of gonococcal infection based on the results of the monitoring of *N. gonorrhoeae* antibiotic resistance

I.N. LESNAYA, V.S. SOLOMKA, N.V. FRIGO, A.A. KUBANOV, S.A. POLEVSHCHIKOVA, S.V. SIDORENKO

Об авторах:

И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-клинической работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

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

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

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

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

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

Представлены рекомендации по выбору препаратов для лечения гонококковой инфекции на основании результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* за 2009 г. и 2005—2009 гг. Установлено, что на территории Российской Федерации не рекомендуется применение пенициллина, тетрациклина и ципрофлоксацина ввиду высокого уровня резистентности *N. gonorrhoeae* к данным препаратам. Препаратом выбора для лечения гонореи в Российской Федерации является цефтриаксон, к которому сохраняется высокий уровень чувствительности *N. gonorrhoeae* (100%). Спектиномицин рекомендовано применять для лечения гонореи только в Уральском и Дальневосточном округах; азитромицин — только в Уральском и Центральном, где сохраняется высокий уровень чувствительности *N. gonorrhoeae* к этим antimicrobial препаратам, в остальных федеральных округах России спектиномицин и азитромицин необходимо применять только под контролем определения чувствительности *N. gonorrhoeae*.

Ключевые слова: *N. gonorrhoeae*, антибиотикорезистентность.

The article presents recommendations for selecting drugs for treatment of gonococcal infection based on the results of the monitoring of *N. gonorrhoeae* antibiotic resistance in 2009 and 2005—2009. It was shown that it is not recommended to use penicillin, tetracycline and ciprofloxacin in the territory of the Russian Federation because of the high level of *N. gonorrhoeae* resistance to these drugs. The drug of choice for gonorrhoea treatment in the Russian Federation is Ceftriaxon because of the high level of *N. gonorrhoeae* sensitivity (100%). It is recommended to use spectinomycin for gonorrhoea treatment only in the Ural and Far Eastern Districts; azithromycin — only in the Ural and Central Districts characterized by the high level of *N. gonorrhoeae* sensitivity to these antimicrobial drugs, and it is necessary to use spectinomycin and azithromycin in other federal districts of Russia only under control of determination of *N. gonorrhoeae* sensitivity.

Key words: *N. gonorrhoeae*, antibiotic resistance.

Гонорея является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Ежегодно в мире регистрируется более 60 млн новых случаев гонореи, но если в странах Европы и США заболеваемость является невысокой, то в Российской Федерации, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, применение новых антибактериальных препаратов (фторхино-

лонов и цефалоспоринов 3-го, 4-го поколения), продолжает регистрироваться высокая заболеваемость гонококковой инфекцией, уровень которой в 2008 г. составил 56,4 на 100 000 населения [1].

Серьезной проблемой в борьбе с гонококковой инфекцией является возрастание и быстрое распространение резистентности *N. gonorrhoeae* к традиционно применявшимся и новейшим antimicrobial препаратам (АМП). Проведенные во многих странах мира исследования выявили повышение уровня резистентности *N. gonorrhoeae* к пенициллинам, тетрациклинам, фторхинолонам, макролидам

[2—10]. В ряде стран отмечено появление штаммов *N. gonorrhoeae*, резистентных к цефалоспорином 3-го поколения [11—13], что является тревожной тенденцией, свидетельствующей о существенном сужении спектра АМП, способных воздействовать на возбудитель гонореи.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, АМП не может рутинно применяться для эмпирической терапии гонореи, если уровень резистентности *N. gonorrhoeae* к нему превышает 3—5% [14]. Нерациональная антибиотикотерапия гонококковой инфекции, вызываемой резистентными к АМП штаммами *N. gonorrhoeae*, является причиной неудач лечения, приводит к хронизации процесса, возникновению осложнений и рецидивов заболевания. В связи с этим наиболее рациональным является выбор антибиотика для лечения гонококковой инфекции, основанный на современных сведениях о чувствительности возбудителя гонореи к АМП [15].

Одной из действенных мер контроля над распространением заболеваемости гонококковой инфекцией на территории Российской Федерации является мониторинг распространения антибиотикорезистентных штаммов *N. gonorrhoeae*. К настоящему времени для проведения мониторинга изменчивости возбудителей ИППП и их резистентности к применяемым антимикробным препаратам под руководством ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (далее — ГНЦД) создана Система мониторинга изменчивости возбудителей ИППП в Российской Федерации, которая включает центральное учреждение — ГНЦД, выполняющее организующие, научно-методические, координирующие и исследовательские функции, и сеть специализированных лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации, осуществляющих сбор и выделение штаммов возбудителей ИППП и их доставку в центральное учреждение для проведения микробиологических и молекулярно-генетических исследований. Исследования антибиотикорезистентности возбудителей ИППП проводятся в ГНЦД с 2002 г. в рамках подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2006 гг.)» и подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)». Система мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, функционирующая на территории Российской Федерации, признана мировым сообществом и известна под названием RU-GASP (Russian Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Programme) [16]. Проводимые в рам-

ках мониторинга мероприятия позволяют ежегодно разрабатывать клинические рекомендации по лечению гонококковой инфекции с учетом резистентности к АМП штаммов *N. gonorrhoeae*, полученных из регионов Российской Федерации. Все это способствует рациональному выбору препаратов для лечения гонореи, повышению качества проводимой антибактериальной терапии, снижает риск развития осложнений и экономические затраты на лечение пациентов.

Целью настоящего исследования явилась разработка рекомендаций по рациональному выбору АМП для лечения гонококковой инфекции на основе результатов проведенного в Российской Федерации в 2009 г. и в период 2005—2009 гг. мониторинга антибиотикорезистентности гонококка.

Материал и методы

Настоящее исследование проведено в рамках подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)». В выполнении мероприятий мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, проводившихся с января по декабрь 2009 г., кроме ГНЦД участвовало 40 специализированных лечебно-профилактических и научных учреждений дерматовенерологического профиля, включенных в Систему мониторинга, расположенных в 40 городах Российской Федерации (Москва, Екатеринбург, Нижний Новгород, Санкт-Петербург, Архангельск, Иркутск, Мурманск, Самара, Ставрополь, Владивосток, Рязань, Казань, Псков, Калуга, Чебоксары, Саратов, Брянск, Ижевск, Астрахань, Пермь, Краснодар, Омск, Чита, Пенза, Челябинск, Кемерово, Новосибирск, Саранск, Оренбург, Уфа, Красноярск, Тамбов, Ростов-на-Дону, Тюмень, Томск, Сыктывкар, Вологда, Владимир, Нальчик, Кызыл).

В исследование были включены пациенты мужского ($n = 1056$) и женского ($n = 144$) пола в возрасте от 12 до 60 лет с установленным диагнозом «гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта» и «гонококковая инфекция верхних отделов мочеполового тракта», обследованные врачами-дерматовенерологами по месту жительства. Диагноз больным устанавливался при клинико-лабораторном обследовании в учреждениях, включенных в Систему мониторинга, на основании положений МКБ X. Из исследования исключались лица моложе 12 лет и старше 60 лет, больные с тяжелой соматической патологией, нервнопсихическими заболеваниями, а также пациенты, заявившие об отказе в участии в проводившемся исследовании.

Материалом для изучения в ГНЦД служили собранные в лечебно-профилактических учреждениях, участвовавших в исследовании, 1810 штаммов *N. gonorrhoeae*, полученных от больных гонореей,

из числа которых в лаборатории ГНЦД было выделено 1200 штаммов.

Доставка материала от больных гонореей в ГНЦД осуществлялась в криосреде, содержащей 80% триптиказо-соевого бульона и 20% глицерина, с соблюдением «холодовой цепи» (в замороженном виде в термоконтейнерах).

Мероприятия по сбору, хранению, транспортировке биологического материала, а также его видовой идентификации в лабораториях проводились в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП), разработанными ГНЦД в 2004—2008 гг. [17—19].

На всех включенных в исследование пациентов (1200 человек) заполняли индивидуальные регистрационные формы («Микробиологический паспорт *N. gonorrhoeae*»), в которые вносились анамнестические и клинические сведения о пациенте и результаты микробиологических исследований, проведенных в регионах (микроскопия и культуральное исследование) и в ГНЦД (рекультивирование и видовая идентификация *N. gonorrhoeae*, определение чувствительности к АМП).

В ГНЦД полученный биологический материал засеивали на селективную питательную среду (ГС-II агар с питательной добавкой IsoVitalex и селективной добавкой VCAT, производства Бектон Диккинсон, США). Принадлежность выделенных микроорганизмов к виду *N. gonorrhoeae* подтверждали бактериоскопически путем обнаружения типичных по морфологии и тинкториальным свойствам гонококков при окраске по Граму, а также определением оксидазной активности возбудителя и проведением характерных для гонококка биохимических тестов (коммерческие тест-системы «Кристал нейссерия/гемофилис», Бектон Диккинсон, США). Учет и интерпретация результатов видовой идентификации осуществлялись автоматически на анализаторе «Кристал авторидер» (Бектон Диккинсон, США). Наличие β-лактамазной активности гонококка определяли при помощи дисков с нитроцефином («Цефиназа», Бектон Диккинсон, США). Для контроля качества проведенных микробиологических исследований применяли референс-штамм *N. gonorrhoeae* ATCC 49226.

При выборе спектра антибактериальных препаратов, к которым определялась чувствительность *N. gonorrhoeae*, учитывались данные устойчивости *N. gonorrhoeae* к АМП, рекомендации по лечению гонококковой инфекции и существующие в практике подходы к терапии гонореи в России и за рубежом.

После установления принадлежности микроорганизмов к виду *N. gonorrhoeae* определяли чувствительность возбудителя к шести антимикробным препаратам:

- пенициллину и тетрациклину (данные АМП не рекомендованы для лечения гонореи; однако

в соответствии с общепринятой мировой практикой могут служить маркерами общего уровня антибактериальной резистентности *N. gonorrhoeae*);

- цефтриаксону (является в настоящее время препаратом выбора для лечения гонококковой инфекции и одновременно индикатором определения устойчивости *N. gonorrhoeae* ко всей группе цефалоспоринов, поскольку между антибиотиками данной группы наблюдают значительную перекрестную резистентность — устойчивость к двум или более препаратам с единым механизмом действия; ввиду наличия перекрестной резистентности между всеми известными антибиотиками группы цефалоспоринов определение чувствительности *N. gonorrhoeae* к другим АМП, относящимся к группе цефалоспоринов, не проводилось);
- ципрофлоксацину (является индикаторным препаратом для оценки состояния резистентности *N. gonorrhoeae* к препаратам группы фторхинолонов; в связи с тем что для фторхинолонов характерна полная или частичная перекрестная устойчивость, резистентные к ципрофлоксацину штаммы всегда устойчивы к другим фторхинолонам, что позволяет использовать термин «устойчивость к фторхинолонам» без указания препарата);
- спектиномицину (включен в исследование как важный альтернативный препарат для лечения гонореи);
- азитромицину (включен в исследование как один из препаратов резерва).

Чувствительность *N. gonorrhoeae* к пенициллину, тетрациклину, ципрофлоксацину, спектиномицину, цефтриаксону определяли методом серийных разведений в агаре в соответствии с рекомендациями и критериями интерпретации CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution) — Института клинических и лабораторных стандартов, США; к азитромицину — в соответствии с критериями EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) — Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (табл. 1).

При характеристике чувствительности микроорганизмов к АМП использовали общепринятые показатели с определением чувствительных, умеренно резистентных и резистентных штаммов. Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости использовали термин «нечувствительные» штаммы, объединяющий умеренно резистентные и резистентные микроорганизмы. Этот показатель используется в исследованиях по антибиотикорезистентности, проводимых Европейской системой по надзору за антибиотикорезистентностью (EARSS). Интерпретация результатов определения чувствительности *N. gonorrhoeae* к АМП проводилась автоматически с использованием компьютер-

Таблица 1

Значения МПК (в мкг/мл) антимикробных препаратов для характеристики чувствительных, умеренно резистентных и резистентных штаммов *N. gonorrhoeae*

АМП	Чувствительные штаммы	Нечувствительные штаммы	
		умеренно резистентные штаммы	резистентные штаммы
Пенициллин	≤ 0,06	0,12–1	≥ 2
Тетрациклин	≤ 0,25	0,5–1	≥ 2
Ципрофлоксацин	≤ 0,06	0,12–0,5	≥ 1
Спектиномицин	≤ 32	64	≥ 128
Цефтриаксон	≤ 0,25	—	—
Азитромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1

ной программы WHONET версии 5.4, в которую были включены критерии NCCLS 2000 г.

Результаты и обсуждение

Социально-демографические и эпидемиологические данные пациентов

В 2009 г. в рамках мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* социально-демографические и эпидемиологические показатели были проанализированы у 1200 пациентов, в биологическом материале которых был обнаружен возбудитель гонококковой инфекции. Среди обследованных значительно преобладали лица мужского пола — 1056 (женского пола — 144). Большинство пациентов (63,2%) находились в возрасте наибольшей сексуальной активности (от 20 до 29 лет), имели гетеросексуальную ориентацию (99%).

Социально-эпидемиологический анализ, проведенный у пациентов, показал преобладание среди них лиц с признаками рискованного сексуального поведения и невысоким уровнем образования: большинство пациентов не состояли в браке (75%), не имели постоянных половых партнеров (75%), указывали на половые контакты в течение последнего года с двумя и более половыми партнерами (80,8%), имели полное или неполное среднее или среднее специальное образование (68,5%), использовали средства барьерной контрацепции эпизодически или вообще не использовали (81,7%), что повышало риск инфицирования ИППП. Большую часть обследованных (75,4%) составили пациенты, зараженные в результате случайной связи.

Результаты изучения чувствительности гонококка к АМП в 2009 г.

Среди всех исследованных штаммов *N. gonorrhoeae* не чувствительными к пенициллину оказались 58,9% штаммов. Наибольшая часть не чувствительных к пенициллину штаммов (49,3%) относилась к категории штаммов с умеренной, или промежуточной устойчивостью. Процент резистентных штаммов составил 9,6%. Процент штаммов *N. gonorrhoeae*, чувствительных к пенициллину, составил 41,1%.

Отмечена вариабельность показателей в отношении процента не чувствительных к пенициллину штаммов *N. gonorrhoeae* по федеральным округам (ФО): самый низкий процент нечувствительных штаммов (33,3%) был зарегистрирован в Дальневосточном ФО; самый высокий (84,6%) — в Уральском ФО (табл. 2).

В 2009 г. среди изученных штаммов *N. gonorrhoeae* не было выявлено штаммов, не чувствительных к цефтриаксону. Уровень чувствительности *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону как в целом по России, так и в отдельных федеральных округах составил 100%, что позволило считать данный β-лактамы антибиотик препаратом выбора при лечении гонококковой инфекции в Российской Федерации.

Однако анализ распределения минимальной подавляющей концентрации (МПК) цефтриаксона показал, что в 2009 г. был выявлен довольно высокий процент (41%) штаммов *N. gonorrhoeae* с МПК цефтриаксона, превышавшими значения 0,032 мкг/мл (предложенной EUCAST «эпидемиологической» точки отсечения, отделяющей «дикую» популяцию гонококков от устойчивой по отношению к цефтриаксону), что свидетельствует об имеющейся тенденции к формированию устойчивости к цефтриаксону среди штаммов *N. gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации.

Чувствительность штаммов *N. gonorrhoeae* к тетрациклину была низкой. Процент штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к данному антибиотику, составил 76,4% от общего числа изученных штаммов (см. табл. 2). При этом процент резистентных штаммов составил 48,3%, процент штаммов с промежуточной устойчивостью — 28,1%. Процент штаммов, чувствительных к тетрациклину, составил 23,5%. Анализ результатов изучения резистентности *N. gonorrhoeae* к тетрациклину в федеральных округах Российской Федерации показал, что уровень не чувствительных к данному АМП штаммов в отдельных округах Российской

Федерации варьировал от 64,3 до 100%. Самый высокий процент не чувствительных к тетрациклину штаммов *N. gonorrhoeae* (100%) зарегистрирован в Дальневосточном ФО.

Среди общего числа изученных штаммов *N. gonorrhoeae* не чувствительными к *ципрофлоксацину* были 45,7% штаммов. Среди штаммов, не чувствительных к *ципрофлоксацину*, преобладали резистентные штаммы (44,4%); штаммы с промежуточным уровнем устойчивости составили всего 1,3%. Процент штаммов *N. gonorrhoeae*, чувствительных к *ципрофлоксацину*, составил 54,3%. Среди федеральных округов Российской Федерации наиболее высокий процент не чувствительных к данному антибиотику штаммов зарегистрирован в Дальневосточном ФО (66,7% нечувствительных штаммов). Наиболее низкий процент нечувствительных штаммов выявлен в Центральном ФО (30,0%) и Северо-Западном ФО (36,5%). В остальных округах процент не чувствительных к *ципрофлоксацину* штаммов варьировал незначительно — от 45,9 до 57,1% (см. табл. 2).

Количество штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к *азитромицину*, составило 13,2%, количество резистентных штаммов — 2,3%, штаммов с промежуточным уровнем устойчивости — 10,9%, процент штаммов, чувствительных к *азитромицину*, — 86,8%. Между федеральными округами Российской Федерации выявлена значительная разница в количестве чувствительных к *азитромицину* штаммов *N. gonorrhoeae*. Наиболее высокий процент не чувствительных к данному АМП штаммов (33,3%) зарегистрирован в Дальневосточном ФО. В Северо-Западном ФО, Южном ФО, Приволжском ФО и Сибирском ФО процент штаммов, не чувствительных к *азитромицину*, колебался от 16,9 до 18,9%. В двух федеральных округах — Уральском и Центральном — напротив, абсолютное большинство штаммов *N. gonorrhoeae* было чувствительно к *азитромицину* (соответственно 100 и 98,6%). Таким образом, в Уральском ФО не чувствительных

к данному препарату штаммов не было зарегистрировано, а в Центральном ФО их процент составил 1,4% (см. табл. 2).

К *спектиномицину* в 2009 г. в среднем по Российской Федерации были не чувствительными 12,7% от общего числа изученных штаммов *N. gonorrhoeae*, в том числе 1,3% были резистентными, а 11,4% — умеренно резистентными. Процент чувствительных к данному антибиотику штаммов составил 87,3%. Наиболее высокий уровень резистентности *N. gonorrhoeae* к *спектиномицину* в 2009 г. наблюдался в Северо-Западном ФО (19,2% нечувствительных штаммов), Сибирском ФО (17,9% нечувствительных штаммов) и Приволжском ФО (16,9% нечувствительных штаммов). В Центральном ФО и Южном ФО процент не чувствительных к *спектиномицину* штаммов составил соответственно 6,0 и 5,4%; в двух федеральных округах — Уральском и Дальневосточном — все штаммы *N. gonorrhoeae* (100%) оказались чувствительными к данному препарату (см. табл. 2).

Результаты изучения чувствительности гонококка к АМП в 2005—2009 гг.

Начиная с 2005 г. мониторинг антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, охватывал семь федеральных округов России. В 2005 г. чувствительность к пенициллину, тетрациклину, *ципрофлоксацину*, *цефтриаксону* и *спектиномицину* была определена у 509 штаммов *N. gonorrhoeae*, полученных из 24 субъектов Российской Федерации, в 2006 г. — у 521 штамма, полученного из 36 субъектов, в 2007 г. — у 660 штаммов, полученных из 36 субъектов, в 2008 г. — у 900 штаммов, полученных из 30 субъектов, и в 2009 г. — у 1200 штаммов, полученных из 40 субъектов Российской Федерации [20—23].

Анализ результатов мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* в субъектах Российской Федерации, проведенный с 2005 г. по 2009 г., показал наличие стабильно высокого уровня устойчивости *N. gonorrhoeae* к пенициллину

Таблица 2

Процент (%) штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к АМП, в федеральных округах России, 2009 г.

Округ	Пенициллин	Тетрацилин	Ципрофлоксацин	Спектиномицин	Цефтриаксон	Азитромицин
Центральный ФО	60,0	64,3	30,0	6,0	0	1,4
Северо-Западный ФО	57,7	76,9	36,5	19,2	0	17,3
Южный ФО	70,3	81,1	45,9	5,4	0	18,9
Приволжский ФО	52,1	74,6	56,3	16,9	0	16,9
Уральский ФО	84,6	92,3	53,8	0	0	0
Сибирский ФО	55,4	85,7	57,1	17,9	0	17,9
Дальневосточный ФО	33,3	100,0	66,7	0	0	33,3
Всего по РФ	58,9	76,4	45,7	12,7	0	13,2

(в 2005 г. — 78,4%, в 2006 г. — 74,8%, в 2007 г. — 72,4%, в 2008 г. — 80,4%, в 2009 г. — 58,9%). В период с 2005 по 2007 г. отмечалась слабовыраженная тенденция к снижению количества штаммов, не чувствительных к пенициллину (с 78,4% в 2005 г. до 72,4% в 2007 г.); в 2008 г. число штаммов, не чувствительных к пенициллину, увеличилось до 80,4%; в 2009 г. — уменьшилось до 58,9% (табл. 3).

Некоторая вариабельность показателей, отражающих процент не чувствительных к пенициллину штаммов *N. gonorrhoeae*, может быть обусловлена включением в Программу мониторинга новых регионов Российской Федерации с различающейся практикой применения препаратов пенициллина для лечения инфекций, передаваемых половым путем, в том числе гонококковой инфекции. Часть из этих регионов продолжает использовать пенициллин для лечения гонореи, что способствует сохранению высокого уровня устойчивости *N. gonorrhoeae* к пенициллину; другие регионы в соответствии с рекомендациями ГНЦД прекратили применение данного препарата для лечения гонококковой инфекции, что является фактором, способствующим снижению резистентности *N. gonorrhoeae* к пенициллину.

Результаты анализа антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* к АМП в субъектах Российской Федерации в 2005—2009 гг. показали также наличие стабильно высокого уровня устойчивости *N. gonorrhoeae* к тетрациклину (в 2005 г. — 65,2%, в 2006 г. — 74,5%, в 2007 г. — 67,2%, в 2008 г. — 85,1%, в 2009 г. — 76,4%) и ципрофлоксацину (в 2005 г. — 49,4%, в 2006 г. — 51,5%, в 2007 г. — 55,1%, в 2008 г. — 53,9%, в 2009 г. — 45,7%).

Наличие высокого процента штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к пенициллину, тетрациклину и ципрофлоксацину, является основанием для рекомендаций о нецелесообразности применения данных препаратов для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации, тем более что уровень чувствительности к ним *N. gonorrhoeae* существенно (в десятки раз) ниже рекомендуемого ВОЗ для терапии гонококковой инфекции.

Результаты мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, проведенного в 2005—2009 гг., показали, что в последние годы отмечается существенное возрастание числа штаммов, не чувствительных к спектиномицину. Так, если в 2005 г. процент не чувствительных к спектиномицину штаммов *N. gonorrhoeae* составил всего 1,4% и был обусловлен умереннорезистентными к данному препарату штаммами, то в 2006 г. не чувствительными к спектиномицину были 7,9% штаммов, в 2007 г. — 4,5%, в 2008 г. — 8,5%, в 2009 г. — 12,7%.

По данным мониторинга 2009 г., в ряде федеральных округов Российской Федерации (Северо-Западном, Сибирском и Приволжском) процент штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к спектиномицину, был выше, чем в среднем по Российской Федерации, и колебался от 16,9 до 19,2%. В Центральном ФО и Южном ФО процент не чувствительных к спектиномицину штаммов составил соответственно 6,0 и 5,4%, и только в двух федеральных округах — Уральском и Дальневосточном все штаммы *N. gonorrhoeae* (100%) оказались чувствительными к данному препарату.

Полученные данные позволили сделать заключение о том, что спектиномицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации, так как уровень устойчивости к нему *N. gonorrhoeae* (12,7%) значительно превышает уровень, рекомендуемый ВОЗ для назначения лечения гонококковой инфекции АМП. Вместе с тем в соответствии с результатами мониторинга 2009 г. спектиномицин может быть рекомендован для лечения гонококковой инфекции в двух федеральных округах — Уральском и Дальневосточном.

Изучение чувствительности *N. gonorrhoeae* к азитромицину в рамках мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* проводится с 2008 г. В 2008 г. процент не чувствительных к азитромицину штаммов в среднем по Российской Федерации составил 5,5%; процент чувствительных к азитромицину штаммов — 94,5%. Полученные данные по-

Таблица 3

Динамика распространения (в%) штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к АМП, в Российской Федерации за период 2005—2009 гг.

АМП	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Пенициллин	78,4	74,8	72,4	80,4	56,9
Тетрациклин	65,2	74,5	67,2	85,1	76,4
Ципрофлоксацин	49,4	51,5	55,1	53,9	45,7
Спектиномицин	1,4	7,9	4,5	8,5	12,7
Цефтриаксон	0	0	0	0	0
Азитромицин	—	—	1,3	5,5	13,2

зволили сделать заключение, что азитромицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на территории Российской Федерации, так как уровень устойчивости к нему *N. gonorrhoeae* превышает уровень, рекомендуемый ВОЗ для назначения лечения гонококковой инфекции АМП. Вместе с тем существенные различия в распространении не чувствительных к азитромицину штаммов по округам Российской Федерации позволили дать дифференцированные рекомендации по применению данного препарата для лечения гонококковой инфекции. Поскольку в двух округах Российской Федерации (Уральском ФО и Сибирском ФО) все штаммы *N. gonorrhoeae* (100%) оказались чувствительными к данному препарату, было рекомендовано применять азитромицин для лечения гонококковой инфекции в Уральском ФО и Сибирском ФО, в остальных же округах Российской Федерации осуществлять лечение гонореи азитромицином только под контролем определения чувствительности к нему *N. gonorrhoeae*.

Данные мониторинга антибиотикорезистентности 2009 г. показали значительный рост числа штаммов, не чувствительных к азитромицину (13,2%; в сравнении с 2008 г. — рост на 7,7%). Полученные данные позволяют заключить, что азитромицин не может быть рекомендован для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации, так как уровень устойчивости к нему *N. gonorrhoeae* (13,2%) значительно превышает уровень, рекомендуемый ВОЗ для назначения лечения гонококковой инфекции АМП. В соответствии с данными, полученными в 2009 г., азитромицин может быть рекомендован для лечения гонококковой инфекции только в двух федеральных округах — Уральском и Центральном, в которых отмечена высокая чувствительность *N. gonorrhoeae* к азитромицину (соответственно 98,6 и 100%).

На протяжении всего периода наблюдения среди изученных штаммов *N. gonorrhoeae* не было выявлено штаммов, не чувствительных к АМП группы цефалоспоринов 3-го поколения — цефтриаксону. Уровень чувствительности *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону как в целом по России, так и в отдельных федеральных округах составил 100%. Отмеченные наблюдения показали, что на настоящий момент препаратом выбора для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации является цефтриаксон, к которому сохраняют чувствительность 100% штаммов гонококка, полученных из всех федеральных округов. Рекомендации по применению цефтриаксона могут со значительной долей вероятности быть распространены и на некоторых других представителей этой группы препаратов ввиду наличия перекрестной резистентности между большинством антибиотиков группы цефалоспоринов 3-го поколения, а также клинических данных об их сопоставимой эффективности. Включение в реко-

мендации по лечению гонореи в дополнение к цефтриаксону других цефалоспоринов для парентерального применения вряд ли целесообразно в связи с ограниченным количеством данных об их клинической эффективности. В то же время включение в рекомендации цефиксима представляется вполне обоснованным, поскольку эффективность цефиксима в отношении штаммов *N. gonorrhoeae*, чувствительных к цефтриаксону, достаточно убедительно подтверждена [24, 25].

Вместе с тем на протяжении последних лет мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* отмечается явная тенденция к формированию устойчивости к цефтриаксону среди гонококков, циркулирующих на территории Российской Федерации (см. рисунок).

Так, в частности, в 2007 г. у 6,4%, в 2008 г. — у 6,0%, в 2009 г. — у 41% штаммов *N. gonorrhoeae* МПК цефтриаксона превосходила значение эпидемиологической точки отсечения, отделяющей «дикую» популяцию гонококков от устойчивой по отношению к цефтриаксону, которая, по предложению EUCAST, составляет $\leq 0,032$ мкг/мл. Это может свидетельствовать о начале формирования микробиологической устойчивости *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего контроля над распространением резистентности гонококков к цефтриаксону на территории Российской Федерации и расшифровки формирующихся молекулярных механизмов устойчивости к данному АМП, в том числе в рамках международного сотрудничества.

На основании приведенных данных, включающих результаты исследования чувствительности штаммов *N. gonorrhoeae*, полученных из разных федеральных округов Российской Федерации в 2009 г. и в предыдущие годы мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae*, для терапии гонококковой инфекции на территории Российской Федерации *не рекомендуется* применение следующих АМП: пенициллина, тетрациклина, ципрофлоксацина.

Для эмпирической терапии гонореи на территории Российской Федерации *не рекомендуется* использовать: спектиномицин, азитромицин. Применение спектиномицина для терапии гонококковой инфекции *рекомендуется* в двух федеральных округах Российской Федерации — Уральском и Дальневосточном. Применение азитромицина для терапии гонококковой инфекции *рекомендуется* в двух федеральных округах Российской Федерации — Уральском и Центральном.

В качестве препаратов выбора для лечения гонококковой инфекции на всей территории Российской Федерации рекомендуются: цефтриаксон и цефиксим.

Рекомендации по применению АМП для лечения гонококковой инфекции по итогам мониторинга ан-

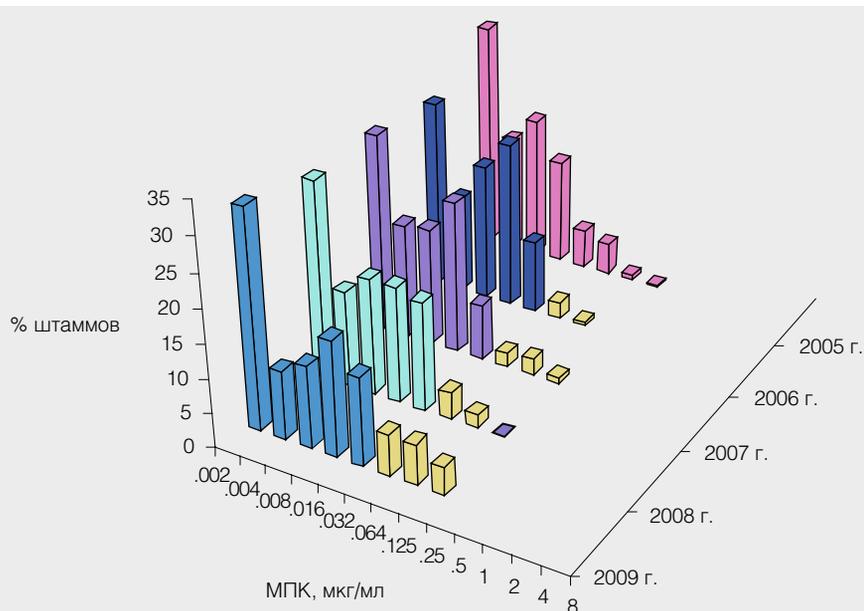


Рис. Распределение МПК цефтриаксона в отношении гонококков в различные периоды мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* в Российской Федерации

Таблица 4

Препараты, рекомендованные для лечения гонококковой инфекции в федеральных округах Российской Федерации (на основании данных мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* 2009 г.)

Округ	АМП
Центральный ФО	Цефтриаксон, цефиксим, азитромицин
Северо-Западный ФО	Цефтриаксон, цефиксим
Южный ФО	Цефтриаксон, цефиксим
Приволжский ФО	Цефтриаксон, цефиксим
Уральский ФО	Цефтриаксон, цефиксим, азитромицин, спектиномицин
Сибирский ФО	Цефтриаксон, цефиксим
Дальневосточный ФО	Цефтриаксон, цефиксим, спектиномицин

Примечание. Применение спектиномицина в Центральном ФО, Северо-Западном ФО, Южном ФО, Приволжском ФО и Сибирском ФО и азитромицина в Северо-Западном ФО, Южном ФО, Приволжском ФО, Сибирском ФО и Дальневосточном ФО допускается только под контролем определения чувствительности *N. gonorrhoeae*.

тибиотикорезистентности гонококка в Российской Федерации 2009 г. представлены в табл. 4.

Выводы

На территории Российской Федерации в течение 2005—2009 гг. регистрируется высокий процент распространения штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к пенициллину (в 2005 г. — 78,4%, в 2006 г. — 74,8%, в 2007 г. — 72,4%, в 2008 г. — 80,4%, в 2009 г. — 58,9%), тетрациклину (65,2, 74,5, 67,2, 85,1, 76,4% соответственно) и ципрофлоксацину (49,4, 51,5, 55,1, 53,9, 45,7% соответственно),

значительно превышающий уровень, рекомендуемый ВОЗ для назначения лечения гонококковой инфекции АМП. В связи с полученными данными применение пенициллина, тетрациклина и ципрофлоксацина для лечения гонококковой инфекции не рекомендуется.

В течение 2005—2009 гг. отмечается тенденция к увеличению процента штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к спектиномицину (в 2005 г. — 1,4%, в 2006 г. — 7,9%, в 2007 г. — 4,5%, в 2008 г. — 8,5%, в 2009 году — 12,7%) и азитромицину (в 2008 г. — 5,5%, в 2009 г. — 13,2%). В связи с полученными

данными спектиномицин и азитромицин *не могут быть рекомендованы для эмпирической терапии гонореи на всей территории Российской Федерации*, так как уровень устойчивости к ним *N. gonorrhoeae* превышает уровень, рекомендуемый ВОЗ для назначения лечения гонококковой инфекции АМП. Данные препараты целесообразно применять для лечения гонококковой инфекции только под контролем определения чувствительности к ним *N. gonorrhoeae*. По результатам мониторинга антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* 2009 г. применение спектиномицина для терапии гонококковой инфекции может быть рекомендовано в Уральском ФО и Дальневосточном ФО (100% чувствительных штаммов); применение азитромицина — в Уральском ФО и Центральном ФО (соответственно 98,6 и 100% чувствительных штаммов).

В течение 2005—2009 гг. На территории Российской Федерации отмечается высокий уровень чувствительности *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону (100% чувствительных штаммов), что позволяет считать *цефтриаксон препаратом выбора* для лечения гонококковой инфекции на территории Российской Федерации. Целесообразным также является применение для лечения гонококковой инфекции *цефиксима*, поскольку эффективность цефиксима в отношении штаммов *N. gonorrhoeae*, чувствительных к цефтриаксону, достаточно убедительно подтверждена.

Учитывая наблюдающуюся в течение последних лет тенденцию к формированию микробиологической устойчивости *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону, необходимо осуществлять дальнейший контроль над распространением резистентности гонококков к нему на территории Российской Федерации и проводить научные исследования по расшифровке формирующихся молекулярных механизмов устойчивости к данному АМП, в том числе в рамках международного сотрудничества.

Литература

1. Заболеваемость, ресурсы и деятельность дерматовенерологических учреждений в 2008 г. (Статистические материалы). М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Департамент развития медицинской помощи и организации здравоохранения, ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения», 2009.
2. Lee K., Chong Y., Erdenechemeg L., et al. Incidence, epidemiology and evolution of reduced susceptibility to ciprofloxacin in *Neisseria gonorrhoeae* in Korea. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 11: 627—633.
3. Ye S., Su X., Wang Q. et al. Surveillance of antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in China, 1993—1998. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 4: 242—245.
4. Arreasa L., Salsedo C., Alcalá B. et al. Antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Spain: trends over the last two decades. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1: 153—156.
5. Nissinen A., Jarvinen H., Liimatainen O. et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Finland, 1976 to 1995. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 10: 576—581.
6. Dan M., Poch.F., Shneinberg B. High prevalence of high-level ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Tel Aviv, Israel: correlation with response to therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 6: 1671—1673.
7. Wang S.A., Harvey A.B., Conner S.M. et al. Antimicrobial Resistance for *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988 to 2003: The Spread of Fluoroquinolone Resistance. *Ann Intern Med* 2007; 147: 81—88.
8. Tapsall J.W., Limnios E.A., Murphy D. Analysis of trends in antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Australia, 1997—2006. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; 61: 150—155.
9. Lina B.L., Pastorea R., Liassinac N. et al. A new sexually transmitted infection (STI) in Geneva? Ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, 2002—2005. *SWISS MED WKLY* 2008; 138(15—16): 243—246.
10. Chisholm S.A., Neal T.J., Alawattegama A.B. et al. Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 353—358.
11. Whitley D.M., Limnios E.A., Ray S. et al. Diversity of penA alterations and subtypes in *Neisseria gonorrhoeae* strains from Sydney, Australia, that are less susceptible to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3111—3116.
12. Tapsall J.W. *Neisseria gonorrhoeae* and emerging resistance to extended spectrum cephalosporins. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22(1): 87—91.
13. Monfort L., Caro V., Devaux Z. et al. First *Neisseria gonorrhoeae* genotyping analysis in France: identification of a strain cluster with reduced susceptibility to ceftriaxone. *J Clin Microbiol* 2009; 47(11): 3540—3545.
14. WHO. Antimicrobial resistance in gonococci. Western Pacific Region Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. *Commun Dis Intell* 1997; 21(23): 349—350.
15. Страчунский Л.С., Сехин С.В., Борисенко К.К. и др. Чувствительность гонококков к антибиотикам и выбор антибактериальных препаратов при гонококковой инфекции. *ИППП* 1999; № 2: 26—29.
16. Kubanova A., Frigo N., Kubanov A. et al. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) — national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005–2008. *Eurosurveillance* 2010; 15 (14): 10—14.
17. Стандартные операционные процедуры по забору клинического материала у пациентов с подозрением на гонококковую инфекцию (СОП № ГОН 002/04). М.: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития», 2008.
18. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Стандартные операционные процедуры по транспортировке и доставке клинического материала и выделенных культур возбудителя гонореи (СОП № ГОН 001/03). М.: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития», 2008.
19. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Фриго Н.В. и др. Стандартные операционные процедуры по проведению видовой идентификации возбудителя гонореи. Сборник стандартных операционных процедур (СОП № ГОН 003/04; СОП № ГОН 004/04; СОП № ГОН 005/04). М.: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития», 2008.
20. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Припутневич Т.В. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам 2005 г. М.: Государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт», 2005.
21. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам 2006 г. М.: Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава», 2006.
22. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Сидоренко С.В. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам 2007 г. М.: Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации, 2007.
23. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Сидоренко С.В. и др. Резистентность возбудителей ИППП к антибактериальным препаратам. Информационный бюллетень. 2008 г. М.: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития», 2008.
24. Сидоренко С.В. Цефтриаксон: есть ли будущее? *Антибиот. химиотер.* 2007; 51 (8): 3—9.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Availability of cefixime 400 mg tablets—United States, April 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57 (16): 435.

ЛЕЧЕНИЕ АКНЕ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

И.Ю. ГОЛОУСЕНКО, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ

Treatment of acne in women with various forms of hyperandrogenism

I.YU. GOLOUSENKO, YU.N. PERLAMUTROV

Об авторах:

И.Ю. Голоусенко — доцент кафедры кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета, к.м.н.

Ю.Н. Перламутров — зав. кафедрой кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета, д.м.н., профессор

Проведено исследование стероидного профиля мочи у 56 женщин, больных акне, с целью определения формы гиперандрогении (ГА). У 28,7% больных выявлена яичниковая форма ГА, у 30,9% — смешанная, а у 40,4% — лабораторные признаки гиперандрогенного состояния отсутствовали. Определение формы ГА позволило рационально выбрать метод системной терапии больных с использованием гормональных препаратов и получить отличные и хорошие результаты у женщин с яичниковой формой ГА в 70,4% случаев, со смешанной формой — в 75,9% в группе больных, у которых не проводилось определение формы ГА, хорошие и отличные результаты наблюдались у 30,4% женщин.

Ключевые слова: акне, формы гиперандрогении, стероидный профиль мочи.

The authors conducted a study of the urine steroid profile in 56 women with acne in order to determine the form of their hyperandrogenism (HA). A ovarian form of HA was revealed in 28.7% of patients, a mixed form was revealed in 30.9%, and no laboratory signs of any hyperandrogenic state were revealed in 40.4%. The determination of the HA form enabled the authors to efficiently select a method of systemic treatment for the patients with the use of hormone drugs and to achieve excellent and good results in 70.4% for women with the ovarian form of HA and in 75.9% for women with the mixed form. As for the group of patients where no HA form was determined, good and excellent results were observed in 30.4% of women.

Key words. Acne, hyperandrogenism forms, urine steroid profile.

Установлено, что у 15—30% женщин имеются те или иные признаки гиперандрогении (ГА) [1]. Терапия клинических проявлений ГА в виде угревой болезни, себореи и гирсутизма у молодых женщин особенно актуальна в связи с широкими возможностями применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК), обладающих антиандрогенным свойством [2]. Однако успех лечения зависит от правильности подбора терапии, ее патогенетического обоснования.

Лечение больных акне эстроген-гестагенными препаратами следует проводить только после определения формы ГА. Назначение КОК без предварительного обследования нецелесообразно, так как они неэффективны при надпочечниковой и периферических формах ГА [3]. В то же время при яичниковой и смешанной формах ГА применение КОК с антиандрогенным действием позволяет достичь стойкого клинического эффекта.

Целью исследования являлась разработка тактики гормональной терапии акне у женщин на основе оптимизации диагностики различных форм ГА.

Материал и методы

Критерии включения больных в исследование:

- наличие у женщин акне различной степени тяжести;
- возраст больных от 18 до 40 лет;
- необходимость контрацепции;
- отсутствие психических заболеваний;
- письменное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения больных из исследования:

- наличие хронических заболеваний внутренних органов обострения или в стадии декомпенсации;
- беременность или планирование беременности в период исследования, грудное вскармливание;
- первые 6—8 нед. после родов;
- курение после 30 лет;
- мигрень;
- наличие в анамнезе тромбофлебита, тромбоза глубоких вен нижних конечностей, легочной эмболии, цереброваскулярных нарушений, сердечнососудистых заболеваний;
- иные состояния здоровья, препятствующие участию в исследовании;
- сахарный диабет;

- использование гормональных препаратов в течение последних 3 мес.;
- гинекологические заболевания — эндометриоз, маточный миомагроз;
- психические заболевания.

В результате проведенного скрининга в исследование были включены 56 пациенток с акне различной степени тяжести и ГА яичникового или смешанного генеза. Контрольную группу составили 23 пациентки с ГА и акне, у которых определение формы ГА не проводилось. Все больные предъявляли жалобы на угревые высыпания в области лица, а 18 (19,1%) женщин — также в области груди и спины. Высыпания, как правило, не сопровождались субъективными ощущениями, за редким исключением, когда отдельные элементы были болезненными при пальпации. Кроме того, 52 (92,9%) пациентки отмечали повышенную сальность кожи лица и волосистой части головы.

Среди обследованных женщин 64,9% находились в возрасте от 18 до 30 лет.

У большинства пациенток продолжительность заболевания составляла от 1 года до 7 лет.

Ранее использовали КОК 11,7% женщин, однако при детальном опросе пациентки отметили либо отсутствие эффекта, либо кратковременное улучшение и рецидивирование акне после отмены КОК.

При подробном сборе семейного анамнеза наличие угревой болезни у родителей имело место у 41 (73,2%) больной.

При осмотре пациенток производился подсчет количества элементов угревой сыпи на коже лица во время первого визита и при каждом последующем плановом посещении (через 3 и 6 мес. от начала исследования).

Для определения тяжести клинических проявлений акне использовали дерматологический индекс акне (ДИА), разработанный на кафедре кожных и венерических болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Исследование гормонального профиля крови

Определение в плазме крови белковых (ФСГ, ЛГ) и стероидных гормонов (эстрадиол, тестостерон, прогестерон и дегидроэпиандростерон сульфат—ДГЭА-С) проводили радиоиммунологическими методами в первую фазу менструального цикла (на 5—8-й день) до лечения и через 6 мес. от начала исследования в лаборатории поликлиники Минэкономразвития РФ.

Исследование стероидного профиля мочи (СПМ)

Исследование СПМ является уникальным методом диагностики ряда гинекологических заболеваний, связанных с нарушением синтеза и метаболизма стероидных гормонов, причем некоторые из них могут быть диагностированы только при определении СПМ. Исследование содержания стероидных гормонов в суточной моче имеет существенные преимущества перед распространен-

ными в настоящее время в клинической практике иммунологическими методами определения гормонов крови, так как позволяет исключить влияние на результаты анализов циркадных ритмов и мгновенных колебаний уровня гормонов крови, которые часто бывают значимыми. Исследования гормонов крови можно использовать только для приблизительных оценок, поскольку различия в их содержании могут колебаться в разных лабораториях от 200 до 500%. Кроме того, исследования мочи представляют собой неинвазивный метод диагностики, поэтому отсутствует опасность заражения пациенток трансмиссивными инфекциями.

При исследовании СПМ определяются одновременно абсолютные значения следующих стероидов: андростерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА-С), 17-кето-11-оксистероидов (17-КС), этиохоланола, а также важнейшие соотношения, характеризующие активность 5 α -редуктазы.

Исследование СПМ проводилось в клинической лаборатории на базе ИНХС им. А.В. Топчиева. При этом использовали 10 мл из суточного количества мочи, находящейся в пластиковом сосуде.

Результаты

Проведенными исследованиями в плазме крови больных акне в отличие от здоровых женщин выявлены повышенные значения уровня ЛГ (до $7,83 \pm 0,56$; $p < 0,05$), прогестерона (до $5,24 \pm 0,06$; $p < 0,01$), ДГЭА-С (до $10,2 \pm 2,5$; $p < 0,05$) и тестостерона (до $2,96 \pm 0,01$; $p < 0,001$). Установлена тенденция к снижению содержания эстрадиола, в то время как уровень ФСГ был в пределах нормальных величин.

Анализ зависимости степеней тяжести клинических проявлений акне от изменений в гормональном статусе пациенток показал, что изменение уровня гормонов в плазме крови женщин, больных акне, не имеет связи с тяжестью заболевания. При сопоставлении содержания гормонов и ДИА выявлена лишь обратная достоверная корреляция с уровнем ДГЭА-С ($r = -0,450$, $p = 0,041$). Снижение уровня ДГЭА-С по мере увеличения тяжести клинических проявлений акне иллюстрирует возможную зависимость степени тяжести заболевания от выраженности ГА надпочечникового генеза.

В ходе анализа результатов исследования СПМ до лечения у 56 (59,6%) женщин были выявлены различные формы ГА: у 27 (28,7%) — яичниковая, у 29 (30,9%) — смешанная.

У 27 (28,7%) больных яичниковой формой ГА результаты исследования СПМ характеризовались повышением уровня андростерона до $20,2 \pm 6,9$ мкмоль/сут., этиохоланола до $11,2 \pm 4,6$ мкмоль/сут., суммы 17-КС до $35,9 \pm 8,2$, а также дискриминанты ван де Калсейде до $3,1 \pm 1,2$, что свидетельствует о наличии синдрома поликистоза яичников.

Смешанная форма ГА (сочетание яичниковой + надпочечниковой форм), диагностированная у 29

(30,9%) женщин, характеризовалась повышением уровня андростерона до $19,5 \pm 4,1$ мкмоль/сут., этиохоланола до $16,1 \pm 5,2$ мкмоль/сут. ДГЭА до $7,2 \pm 1,1$ мкмоль/сут., суммы 17-КС — до $48,9 \pm 6,4$, дискриминанты ван де Калсеиде до $3,6 \pm 0,3$.

В зависимости от вида терапии и отклонений в гормональном статусе 56 пациенток, отвечающих критериям включения, были разделены на две основные группы, в которых в равных пропорциях были представлены больные с разной степенью тяжести кожного процесса.

В 1-ю группу были включены женщины с яичниковой формой ГА и различными проявлениями акне. Для лечения угревой сыпи им назначали гормональный КОК, содержащий эстроген — этинилэстрадиол и антиандроген ципротерона ацетат (ЦПА-КОК), обладающий гестагенными свойствами. Прием препарата больные начинали с 1-го дня менструации в последовательности, обозначенной на упаковке: по 1 таблетке в день в течение 21 дня, затем 7 дней перерыв (во время которого наблюдались менструальноподобные кровотечения), после чего прием возобновлялся. Длительность терапии составляла 6 мес.

Во 2-ю группу вошли пациентки, у которых была выявлена ГА смешанного генеза (сочетание яичниковой + надпочечниковой форм). Этим больным была назначена комбинированная терапия, включавшая применение ЦПА-КОК по вышеуказанной методике и кортикостероидного препарата метипред по 4 мг в сутки в течение 6 мес.

В 3-ю группу (контрольную) вошли пациентки с проявлениями ГА и акне, которым перед началом лечения не проводилось исследование СПМ (определение формы ГА). Этим больным было назначено лечение ЦПА-КОК по вышеуказанной методике.

При оценке терапевтического эффекта у женщин 1-й группы в результате применения ЦПА-ОК выздоровление зарегистрировано у 2 (7,4%) больных, отличные результаты лечения — у 4 (14,8%),

хорошие — у 13 (48,2%), удовлетворительные — у 8 (29,6%). Случаев отсутствия эффекта или ухудшения кожного процесса не отмечалось.

Во 2-й группе, больные которой получали ЦПА-ОК и метилпреднизолон, разрешение кожного процесса наблюдалось у 1 (3,5%) больной, отличные результаты лечения — у 3 (10,3%), хорошие — у 18 (62,1%), удовлетворительные — у 6 (20,7%), отсутствие эффекта — у 1 (3,5%). Ухудшения заболевания не отмечено ни у одной пациентки.

В 3-й группе в результате применения ЦПА-ОК случаев выздоровления или отличных результатов лечения не зарегистрировано, хорошие результаты лечения констатированы у 7 (30,4%) больных, удовлетворительные — у 9 (39,1%). Эффект отсутствовал у 7 (30,4%) женщин.

Выводы

Исследование гормонального профиля в крови пациенток с акне позволяет констатировать ГА, однако не представляет возможности определить форму гиперандрогенных изменений. Содержание гормонов в плазме крови не связано с тяжестью клинических проявлений акне. Выяснение преобладающей роли яичников, надпочечников или гипоталамуса, а также определение формы ГА возможны только при анализе СПМ, который должен проводиться пациенткам перед началом лечения для рационального выбора метода системной терапии с использованием гормональных препаратов.

Литература

1. Роговская С.И., Телунц А.В., Савельева И.С. Акне как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции. *Provisorum*. 2002; (8): 28–29.
2. Серов В.Н., Никитин С.В. Новые возможности лечебного действия комбинированных оральных контрацептивов. *Гинекология*. 2000; 2 (6).
3. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пишулин А.А. Синдром гиперандрогении у женщин. Методическое пособие для врачей. М., 2006; 3–40.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С УЧЕТОМ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, Н.В. ФРИГО, С.В. РОТАНОВ, И.А. ВОЛКОВ, В.А. ВОЛНУХИН, М.Б. ЖИЛОВА

Personalized approach to the selection of therapy for patients with psoriasis based on the results of molecular and genetic tests

L.F. ZNAMENSKAYA, N.V. FRIGO, S.V. ROTANOV, I.A. VOLKOV, V.A. VOLNUKHIN, M.B. ZHILOVA

Об авторах:

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

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

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

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

В.А. Волнухин — ведущий научный сотрудник отделения по разработке физиотерапевтических методов лечения, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», Москва д.м.н.

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

Приведены результаты исследований, направленных на выявление биомаркеров клинического ответа пациентов на лечение препаратом инфликсимаб и фототерапию с применением молекулярно-генетических технологий. Установлено, что предиктором выраженного клинического ответа на лечение больных псориазом инфликсимабом является гомозиготный TT генотип в позиции 676 шестого экзона гена TNF-RII; предикторами высокой эффективности и безопасности лечения больных псориазом методами УФ-терапии (ПУВА и УФВ 311 нм) являются: гетерозиготный GA генотип в позиции 19007 гена ERCC и гомозиготный CC генотип в позиции 27945 гена XPF.

Ключевые слова: псориаз, инфликсимаб, фототерапия, протеомный анализ, персонализация лечения, генотипы в позиции 676 шестого экзона гена TNF-RII, GA в позиции 19007 гена ERCC и CC в позиции 27945 гена XPF.

The article presents the results of tests aimed at revealing biomarkers of patients' clinical response to treatment with Infliximab and phototherapy with the use of molecular and genetic technologies. The authors revealed that the predictor of evident clinical response to treatment of psoriasis patients with Infliximab is the homozygous TT genotype at the 676 locus of exon 6 of the TNF-R-II gene; predictors of high efficacy and safety of treatment of psoriasis patients with Infliximab with the use of ultraviolet therapy (PUVA and mid-wavelength ultraviolet therapy (311 nm)) are: heterozygous GA genotype at the 19007 locus of the ERCC gene and homozygous CC genotype at the 27945 locus of the XPF gene.

Key words: psoriasis, infliximab, phototherapy, proteome analysis, personalization of treatment, genotypes at the 676 locus of exon 6 of the TNF-R-II gene, GA at the 19007 locus of the ERCC gene and CC at the 27945 locus of the XPF gene.

По современным представлениям псориаз относят к иммуноопосредованным заболеваниям. Иммунопатологические реакции при псориазе начинаются с активации клеток кожи (кератиноцитов, тучных клеток, фибробластов, дендритных клеток, эндотелиоцитов) и миграции антигенпредставляющих клеток в регионарные лимфатические узлы, где происходит презентация антигена Т-лимфоцитам и запускаются процессы активации и пролиферации CD4+ лимфоцитов. Активированные лимфоциты, имеющие на своей поверхности рецепторы кожно-

лимфоцитарного антигена (CD4+CLA+), направляются в кожу, где и выполняют свою эффекторную функцию. Все указанные клетки в активированном состоянии вырабатывают фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor, TNF- α) и другие цитокины, участвующие в формировании псориазных бляшек [1].

Поскольку иммунные механизмы занимают центральное место в патогенезе псориаза, все участники иммунопатологических процессов: активированные клетки кожи, иммунной системы, а также синтезируемые ими цитокины являются потенциальными мишенями для терапевтического воздействия, в частности назначения биологических препаратов, модифицирующих иммунный ответ.

В настоящее время для лечения больных все более широкое применение находят принципиально новые, так называемые биологические генно-инженерные препараты, которые дают достаточно быстрый терапевтический эффект, позволяют добиться длительной ремиссии, обеспечивая тем самым длительный контроль за заболеванием, предотвращают инвалидизацию у ранее некурабельных больных и в большинстве случаев отличаются хорошей переносимостью.

Создание биологических препаратов явилось значительным достижением в терапии воспалительных заболеваний. Особенностью этих лекарственных средств является избирательное влияние на специфические молекулярные структуры, ответственные за развитие болезни (в отличие от глюкокортикостероидов, цитостатиков и иммунодепрессантов, которые вызывают неселективное подавление иммунных реакций). Таким образом, прогресс биомедицинских технологий привел к эре целенаправленной (таргетной) терапии, которая позволяет эффективно устранить клинические проявления заболевания. Биологические генно-инженерные препараты составляют значительную и быстро растущую часть рынка фармацевтической продукции.

Однако необходимо учитывать, что в ряде случаев у части пациентов не удается достичь желаемого клинического эффекта; при этом у некоторых больных лечение генно-инженерными препаратами может сопровождаться непереносимостью или развитием побочных эффектов. Это обстоятельство с учетом высокой стоимости препаратов требует разработки новых молекулярно-биологических технологий, позволяющих прогнозировать терапевтическую эффективность данных лекарственных средств, определять показания и целесообразность их применения, что в свою очередь поможет снизить материальные затраты на терапию.

Установлено, что ответ организма на лечение генетически детерминирован, при этом доля влияния генетических факторов составляет от 20 до 95%. В отличие от многих других факторов наследственная детерминированность ответа остается постоянной в течение жизни.

Как известно, даже незначительные изменения в экспрессии генов способны оказывать влияние на течение метаболических процессов и, следовательно, на весь фенотип организма. Современные отрасли медико-биологических знаний, такие как фармакогеномика, транскриптомика, метаболомика, протеомика, обладают огромным потенциалом для разработки инновационных направлений для персонализации лекарственной терапии.

Предметом изучения фармакогеномики является полиморфизм генов, определяющий вариабельность ответа разных индивидуумов на прием лекарственного препарата [2]. Для диагностики заболеваний и выбора оптимального лечения в фармакогеноми-

ке используют различные биологические маркеры: различия в структуре нуклеиновых кислот ДНК и РНК, аллелей разных генов, полиморфизм единичных нуклеотидов [3].

Несмотря на то что внедрение фармакогеномики в повседневную практику представляется достаточно отдаленным будущим, при некоторых заболеваниях ее использование для персонализированного лечения стало уже реальностью. Так, с учетом фармакогеномных исследований в мировой практике успешно применяются противоопухолевые средства для лечения пациентов с хроническим миелоидным лейкозом и раком молочной железы, мишенью для которых являются молекулярные аномалии или видоизмененные гены, поддерживающие процесс опухолевого роста. Например, применение препарата герцептина для лечения рака молочной железы оказалось эффективным у женщин, опухолевые клетки которых несут рецепторы HER2. Действующее вещество герцептина — трастузумаб представляет собой моноклональные антитела к данным рецепторам. Целесообразность лечения пациента герцептином определяется по результатам соответствующего лабораторного исследования — Hercept-теста. Повышенная экспрессия рецепторов HER2 на клетках опухоли служит маркером, позволяющим предсказать эффективность терапии трастузумабом при его применении как в режиме монотерапии, так и в комбинации с химиопрепаратами [4].

Наиболее изученный в настоящее время генно-инженерный препарат инфликсимаб применяется в лечении пациентов не только с псориазом, но и с болезнью Крона, ревматоидным артритом и другими заболеваниями.

Данные современной литературы свидетельствуют, что низкая эффективность терапии инфликсимабом пациентов с болезнью Крона ассоциирована с полиморфизмом в позиции 676 шестого экзона гена рецептора второго типа фактора некроза опухоли альфа (*TNF-RII*, мутантный аллель 196Arg в белке) и в позиции 317 первого экзона гена рецептора первого типа фактора некроза опухоли (*TNF-RI*). Эффективность лечения инфликсимабом больных ревматоидным артритом наблюдалась при комбинации аллеля 676T гена *TNF-RII* и аллеля -857C гена *TNF-α* в гомозиготных состояниях [5–7]. Эти данные явились основанием для изучения генотипов рецепторов *TNF-α* у больных псориазом [8].

В связи с тем что механизм действия инфликсимаба затрагивает белковые взаимодействия, протеомные исследования также можно считать адекватным подходом к решению проблем, связанных с резистентностью к этому препарату. Исследования спектра белков кожи пациентов, отвечающих на инфликсимаб или резистентных к нему, могут выявить биомаркеры лекарственной устойчивости.

Протеомика является перспективным направлением, позволяющим расширить знания о моле-

кулярных механизмах патогенеза псориаза, обнаружить потенциальные мишени для воздействия лекарственных средств, а также биомаркеры для оценки индивидуального ответа пациента на лекарственные препараты и тем самым оптимизировать терапию заболевания.

Преимуществом протеомного профилирования по сравнению с исследованиями генома пациентов является то обстоятельство, что за конечную реализацию основных биохимических функций организма отвечают именно белки, и поэтому изменения в белковом профиле могут быть непосредственно связаны с патофизиологическими процессами. Кроме того, белки, модифицированные или меняющие концентрацию при болезни, являются потенциальными мишенями лекарственных препаратов [9]. Протеомика объединяет постгеномные технологии, направленные на инвентаризацию в биологическом образце белковых продуктов, совокупность которых составляет протеом. Чаще всего протеомные технологии направлены на сравнение протеомов биологических образцов в присутствии или в отсутствие какого-либо воздействия, стимула или заболевания. В этом случае белки, уровень экспрессии которых изменился при заболевании, могут считаться биомаркерами и являются кандидатами для дальнейшей валидации на предмет практического применения.

Протеомные технологии позволяют получать информацию сразу о больших совокупностях белков и сравнивать наблюдаемые изменения в различных выборках пациентов, например, у больных с выраженным и недостаточным ответом на лечение.

Число исследований с применением методов протеомики в изучении псориаза ограничено и посвящено в основном сопоставлению белковых профилей у больных и здоровых лиц. Так, В. Vonpekoh и соавт. (2007) изучали действие биологического препарата эфализумаб. В качестве субстрата для исследования использовались биоптаты кожи больных псориазом, полученные до и после лечения эфализумабом. В результате работы были продемонстрированы различия в концентрации ряда белков в образцах пациентов до и после воздействия данным препаратом, а также у больного с резистентностью к терапии эфализумабом [10, 11].

В настоящее время широкое применение в терапии больных псориазом как в Российской Федерации, так и за рубежом нашли методы фототерапии. Наиболее распространенными и эффективными методами ультрафиолетовой терапии псориаза являются фотохимиотерапия (ПУВА-терапия), заключающаяся в сочетании применении длинноволнового УФ-излучения (УФА, длина волны 320—400 нм) и фотосенсибилизаторов группы псораленов, и узкополосная средневолновая УФ-терапия с длиной волны 311 нм (УФВ-терапия 311 нм). Методы УФ-терапии высокоэффективны при лечении

больных псориазом, однако могут вызывать ряд побочных эффектов (зуд, сухость кожи, эритема, развитие новообразований и преждевременное старение кожи) [12]. Однако канцерогенный потенциал УФА- и УФВ-излучения, а также комбинированного их применения с фотосенсибилизаторами окончательно не выяснен. Одним из важнейших биологических механизмов защиты от развития рака кожи является система репарации повреждений ДНК, возникающих под влиянием УФ-излучения. Известно, что УФ-индуцированные повреждения ДНК эффективно устраняются системой нуклеотидной эксцизионной репарации (NER), в которую вовлечены более 20 генов [13].

Механизмы эксцизионной репарации реализуются с помощью набора ферментов, которые кодируются соответствующими генами (XP-гены). Мутации, или полиморфизмы, возникающие в XP-генах, потенциально могут явиться причиной нарушений в функционировании этой системы, способствовать развитию побочных реакций фототерапии и влиять на ее эффективность. Анализ изменчивости XP-генов у больных псориазом под воздействием УФ-излучения и отбор среди них клинически значимых мутаций (полиморфизмов), связанных с возникновением побочных эффектов и длительностью курса УФ-терапии, может явиться важным аспектом при прогнозировании ее эффективности и безопасности [14].

Выявление генетических особенностей больных с помощью молекулярно-генетических исследований позволяет врачу-клиницисту выбирать из существующего арсенала терапевтических средств наиболее эффективные и безопасные для данного пациента методы лечения, а также прогнозировать продолжительность их применения.

В связи с развитием современного направления, связанного с персонализацией терапии больных дерматозами, в ГНЦД в течение 2008—2010 гг. проводились исследования, направленные на разработку и научное обоснование методов персонализации терапии больных псориазом на основе использования молекулярно-генетических технологий.

Научно-исследовательская работа выполнялась в соответствии с Государственными контрактами Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007—2012 гг.» Федерального агентства по науке и инновациям Министерства образования в рамках двух грантов: «Разработка молекулярных методов повышения эффективности лечения псориаза препаратами биологических модификаторов иммунного ответа» (Государственный контракт 02.512.11.2199 от 12.05.2008 г.) и «Разработка метода оценки эффективности и безопасности ультрафиолетовой терапии больных псориазом на основе изучения мутаций генов, ассоциированных с эксци-

зионной системой репарации ДНК» (Государственный контракт 02.512.11.2323 от 05.05.2009 г.).

Целью исследований явилось изучение молекулярных маркеров эффективности и безопасности терапии больных псориазом биологическим модификатором иммунного ответа инфликсимабом (первый грант) и УФ-терапии различных спектральных диапазонов (второй грант) и разработка рекомендаций по персонализированной терапии больных псориазом.

Для обоснования выбора генов для исследования в рамках выполнения научно-исследовательской работы был осуществлен анализ мировой научной литературы. По итогам проведенного анализа у больных, получавших лечение инфликсимабом, для изучения были отобраны: ген *TNFA*, кодирующий цитокин *TNF- α* , являющийся молекулярной мишенью инфликсимаба [15], а также фрагменты двух генов, кодирующих рецепторы *TNF- α* : первый экзон *TNF-RI* и полиморфизм в позиции 676 шестого экзона гена *TNF-RII*, для которых, согласно данным литературы, установлены ассоциации с эффективностью терапии больных ревматоидным артритом и болезнью Крона [16].

Объектом изучения у больных, получавших УФ-терапию, стали фрагменты 5 генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК, в том числе: фрагмент 15-го экзона гена *XPC* с нуклеотидной заменой, ассоциированной с высоким риском образования рака кожи [17, 18]; 9-й и 23-й экзоны гена *XPB*, кодирующие функциональный домен DEAH-бокс, ответственный за работу репарационного аппарата [19, 20], 11-й экзон гена *XPF*, кодирующий белок *XPF*, отвечающий за надрезание молекулы ДНК и удаление межнитевых поперечных сшивок молекулы ДНК в процессе эксцизионной репарации нуклеотидов [21, 22]; ген *XRCC1* (полиморфизм G28152A), кодирующий белок *XRCC1*, являющийся важным регулятором системы репарации ДНК [23], ген *ERCC1* (полиморфизм G19007A), белковый продукт которого принимает участие в работе эксцизионной репарации и отвечает за устранение повреждений ДНК, вызванных УФ-облучением [23]. Молекулярная структура генов изучалась методом секвенирования (изучение нуклеотидных последовательностей выбранных генов).

С целью поиска биомаркеров резистентности и чувствительности больных псориазом к терапии инфликсимабом был изучен протеомный состав биоптатов кожи. Протеомные исследования проводились с использованием двумерного электрофореза и жидкостной хроматографии с последующей тандемной масс-спектрометрией.

Отбор пациентов в исследование проводился в соответствии с критериями включения/исключения. Всего под наблюдением находились 115 больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, 28 из них получали лечение инфликсимабом,

84 — методами фототерапии (ПУВА-терапия или УФВ-терапия 311 нм). Трое пациентов, длительно получавших УФ-терапию, в связи с развитием серьезных побочных эффектов (крапчатой пигментации и плоскоклеточного рака кожи) были исключены из исследования. Для объективной характеристики клинической картины кожного процесса использовали индекс PASI (Psoriatic area and severity index), отражающий степень тяжести и распространенности кожных проявлений. Эффективность терапии оценивали на основании динамики индекса PASI после лечения (Δ PASI). Клинически значимым показателем высокой эффективности проводимой терапии считалось снижение индекса PASI на 75% и более; при лечении больных инфликсимабом эффективность терапии определяли перед каждой инфузией препарата.

Результаты изучения молекулярных маркеров эффективности и безопасности терапии больных псориазом биологическим модификатором иммунного ответа инфликсимабом. Лечение инфликсимабом было проведено 28 пациентам, 13 из которых к настоящему времени продолжают лечение этим препаратом по месту жительства, другие больные по разным причинам терапию прекратили. Терапию инфликсимабом проводили в течение 14 нед.; большинство наблюдавшихся пациентов получили по 4 инфузии препарата. Шести больным из-за побочных реакций, наблюдавшихся во время третьей инфузии препарата (снижение артериального давления, тошнота, рвота, боли в животе, крапивница, артралгия, гипертермическая реакция), и развития гнойно-воспалительных осложнений лечение инфликсимабом было прекращено. Одна больная отказалась от продолжения лечения после третьей инфузии из-за отсутствия клинического эффекта. В связи с недостаточным финансированием медицинской помощи в регионах 8 пациентов прекратили лечение после четвертой инфузии.

В результате лечения отмечалась значительная положительная динамика кожного процесса: до лечения среднее значение PASI составляло $30,90 \pm 2,89$; перед второй инфузией препарата — $20,53 \pm 2,62$, перед третьей — $9,33 \pm 2,29$, перед четвертой — $3,00 \pm 0,68$. В зависимости от динамики индекса PASI в процессе лечения (Δ PASI) все больные были разделены на две группы. Первую группу (15 человек) составили пациенты с выраженным положительным эффектом от лечения, у которых величина Δ PASI была $\geq 75\%$. Вторую группу (13 человек) составили пациенты с частичным или незначительным эффектом, у которых величина Δ PASI составила менее 75%.

Установлено, что генотип в положении 676 шестого экзона гена *TNF-RII* может быть ответственным за различный клинический ответ на инфликсимаб у пациентов с псориазом: частота встречаемости гомозиготного TT генотипа гена в положении 676

у больных с выраженным положительным ответом на инфликсимаб была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов с недостаточно выраженным ответом на препарат или отсутствием ответа, в то время как частота встречаемости гомозиготного GG генотипа гена в положении 676 была достоверно выше ($p < 0,01$) у больных с недостаточным ответом на инфликсимаб в сравнении с больными с выраженным положительным ответом на данный препарат.

Значимым критерием, позволяющим прогнозировать эффективность терапии препаратом инфликсимаб, явился также уровень интерлейкина-10 (IL-10) в сыворотке крови больных псориазом, высокие значения которого до лечения ($> 2,7$ пг/мл) позволяют прогнозировать высокую эффективность лечения, а низкие значения ($< 1,0$ пг/мл) — слабую эффективность лечения препаратом. Данный результат был получен при использовании современной технологии xMAP, обладающей высокой аналитической чувствительностью. Уровень других цитокинов и рецепторов в биоптатах кожи (TNF- α , sTNF-RI и sTNF-RII) и сыворотке крови (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10) не имел прогностического значения в оценке эффективности и безопасности терапии больных инфликсимабом.

На основании полученных результатов нами разработаны молекулярно-генетические критерии прогнозирования терапевтической эффективности инфликсимаба при лечении больных псориазом: высокая эффективность лечения — при выявлении у пациентов гомозиготного генотипа TT в позиции 676 шестого экзона гена *TNF-RII* и высокого ($> 2,7$ пг/мл) содержания IL-10 в сыворотке крови больных; низкая эффективность лечения — при выявлении гомозиготного генотипа GG в позиции 676 шестого экзона гена *TNF-RII* и низкого ($< 1,0$ пг/мл) содержания IL-10 в сыворотке крови. По итогам проведенной работы оформлена заявка на патент «Способ прогнозирования эффективности лечения больных псориазом генно-инженерным препаратом инфликсимаб» и составлен проект технического задания на опытно-конструкторские работы по созданию набора реагентов для определения генотипа в позиции 676 шестого экзона гена *TNF-RII* у больных псориазом.

При исследовании протеомного профиля биоптатов пораженной кожи было идентифицировано 369 белков; при этом ни в одном случае их обнаружение не сопровождалось высокой степенью корреляции с ответом на лечение инфликсимабом. В отношении 9 идентифицированных белков была установлена средняя степени корреляция с эффективностью терапии ($\gamma = 0,47$), в том числе 2 белка (S100-A8 и глутатион-S-трансфераза P) — с выраженным положительным эффектом (Δ PASI $\geq 75\%$), а 7 белков (кератин II типа цитоскелетный 5, кератин II типа цитоскелетный 80, гистон H1.3, аполипопротеин A-I, пероксиредоксин-2, АТФ-зависимая ДНК-

хеликаза 2, субъединица 1, неохарактеризованный белок C17orf68) — с недостаточным эффектом (при динамике PASI менее 75%). Данные, полученные в настоящем исследовании, являются пилотными, создающими предпосылки для направленного поиска белков-предикторов терапевтического ответа на лечение больных псориазом препаратом инфликсимаб.

Результаты разработки метода оценки эффективности и безопасности УФ-терапии больных псориазом на основе изучения мутаций генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК. Объектом исследования в процессе выполнения научно-исследовательской работы явились 87 больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, в том числе пациенты, ранее не получавшие методы фототерапии ($n = 24$) и получившие в течение жизни более 3 курсов фототерапии ($n = 63$). Лечение больным проводилось с использованием УФ-излучения разных спектральных диапазонов (ПУВА-терапия и УФВ-терапия 311 нм). В зависимости от эффективности фототерапии больные были разделены на две группы: 69 пациентов, у которых величина Δ PASI была $\geq 75\%$, и 15 — с динамикой индекса PASI $< 75\%$. Группы больных не различались по типам кожи, а также значению индекса PASI до лечения ($18,5 \pm 1,07$ и $29,5 \pm 4,37$ соответственно; $p = 0,050$), величина индекса PASI после лечения составляла соответственно $3,7 \pm 2,05$ и $18,2 \pm 3,95$ при $p < 0,001$.

В результате исследований установлено, что УФ-терапия (как ПУВА-терапия, так и узкополосная фототерапия 311 нм) не вызывала появления клинически значимых мутаций в генах, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК. Об этом свидетельствовало отсутствие различий генотипов пациентов до и после лечения, а также отсутствие достоверных различий в частоте выявляемых полиморфизмов между группами больных, не получавших ранее УФ-терапию и получивших 3 курса УФ-терапии и более. Вместе с тем был обнаружен ряд ассоциаций между частотой выявления полиморфизмов ряда генов (XPF, ERCC1, XPD) и выраженностью терапевтического ответа больных на УФ-терапию и развитием осложнений, в том числе:

- ассоциация между частотой распространенности гомозиготного CC генотипа гена XPF в позиции 27945 и клиническим ответом на УФ-терапию (частота регистрации указанного генотипа у больных с выраженным терапевтическим эффектом была достоверно выше, чем у пациентов с незначительным или частичным терапевтическим эффектом, у которых этот генотип не встречался), что указывало на роль данного генотипа как вероятного предиктора выраженного терапевтического ответа больных псориазом на УФ-терапию;

- ассоциация между частотой распространенности гетерозиготного GA генотипа гена *ERCC1* в позиции 19007 и клиническим ответом на УФ-терапию (частота регистрации у этого генотипа у больных с выраженным терапевтическим эффектом была достоверно выше, чем у пациентов с незначительным или частичным терапевтическим эффектом, у которых данный генотип не встречался), что указывало на роль данного генотипа как вероятного предиктора выраженного терапевтического ответа больных псориазом на УФ-терапию;
- ассоциация между частотой распространенности гомозиготного CC генотипа гена *XPF* в позиции 27945 и развитием фототоксической эритемы в процессе УФ-терапии: нуклеотидная замена T > C в позиции 27945 гена *XPF* регистрировалась значительно реже у пациентов, у которых фототоксическая эритема развилась в процессе проведения курса УФ-терапии, по сравнению с пациентами, у которых фототоксические реакции не наблюдались, что может свидетельствовать о возможной протективной роли полиморфизма T>C в позиции 27945 гена *XPF* в развитии фототоксических реакций при проведении больным псориазом курса УФ-терапии и учитываться при выборе стратегии лечения;
- ассоциация между частотой распространенности гетерозиготного генотипа AC в положении 35931 гена *XPB* и развитием гиперпигментации в результате УФ-терапии: у пациентов с гиперпигментацией, возникшей в течение жизни на фоне фототерапии, была выявлена достоверно более высокая частота встречаемости гетерозиготного генотипа AC в положении 35931 гена *XPB* в сравнении с пациентами, у которых данное осложнение не отмечалось, что может свидетельствовать о генетической предрасположенности лиц с указанным генотипом к развитию гиперпигментации и о нецелесообразности проведения им длительной фототерапии.

На основании результатов изучения ассоциаций генов эксцизионной системы репарации ДНК с эффективностью фототерапии и развивающимися в процессе терапии осложнениями разработан метод прогнозирования эффективности и безопасности лечения больных псориазом УФ-излучением различных спектральных диапазонов путем определения молекулярного состава образца цельной крови больного псориазом до начала лечения. На основании применения данного метода при выявлении гомозиготного CC генотипа в положении 27945 гена *XPF* и гетерозиготного GA генотипа в положении 19007 гена *ERCC1* прогнозируют высокую клиническую эффективность и безопасность УФ-терапии (отсутствие раннего осложнения УФ-терапии — фототоксической эритемы).

Настоящее исследование явилось первым в России опытом разработки подходов к персонализации лечения пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза путем реализации достижений молекулярной медицины и прежде всего молекулярной генетики с использованием высокоэффективных технологий. «Инструментом» персонализированного подхода к выбору метода лечения были определены результаты исследования генетических биомаркеров, позволяющих прогнозировать клинический эффект назначаемой терапии. При планировании терапии генно-инженерным препаратом инфликсимаб таким биомаркером явился генотип в позиции 676 шестого экзона гена *TNF-RII* (выраженный положительный ответ на лечение наблюдается у больных с гомозиготным генотипом TT). Для больных, которым планируется проведение УФ-терапии, целесообразно исследование генов *XPF* и *ERCC1*, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК (выраженный положительный ответ на лечение отмечается у больных с гетерозиготным GA генотипом в позиции 19007 гена *ERCC*; выраженный положительный ответ на лечение и протективное действие в отношении развития фототоксической эритемы отмечаются у больных с гомозиготным CC генотипом в позиции 27945 гена *XPF*).

Установленные взаимосвязи генетических особенностей больных псориазом и результатов применения высокоэффективных терапевтических технологий позволяют дерматовенерологу целенаправленно выбирать наиболее эффективные и безопасные методы терапии пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами заболевания.

Разработанный персонализированный подход к терапии больных псориазом генно-инженерным препаратом инфликсимабом и методами фототерапии (ПУВА-терапии и УФВ-терапии 311 нм) направлен на повышение качества оказания медицинской помощи населению, снижение частоты развития побочных реакций лечения, а также оптимизацию материальных затрат на дорогостоящие лечебные средства.

Литература

1. Jariwala S.P. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2007 Oct; 299(8): 359–66.
2. Mahlknecht U., Voelter-Mahlknecht S. Pharmacogenomics: questions and concerns. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(7): 1041–1047.
3. Global Technology Center, Health Research Institute. Personalized Medicine. The Emerging Pharmacogenomics Revolution. Pricewaterhouse Coopers, February, 2005.
4. Sadee W. Pharmacogenomics. *BMJ* 1999; 319: 1286.
5. Mascheretti S., Hampe J., Kuhbacher T. et al. Pharmacogenetic investigation of the TNF/TNF-receptor system in patients with chronic active Crohn's disease treated with infliximab. *Pharmacogenomics J* 2002; 2 (2): 127–136.
6. Matsukura H., Ikeda S., Yoshimura N. et al. Genetic polymorphisms of TNF receptor superfamily 1A and 1B (TNFRSF1A and TNFRSF1B) affect responses to infliximab in Crohn's disease patients in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, Jan 28.

7. Shetty A., Forbes A. Pharmacogenomics of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with Crohn's disease. *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2 (4): 215—221.
8. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Фриго Н.В., Каганова Н.Л., Знаменская Л.Ф., Кубанов А.А. и др. Молекулярные маркеры в прогнозировании клинической эффективности инфликсимаба у больных псориазом. *Вестн. дерматол.* 2010; 1: 57—66.
9. Omenn G.S. Strategies for plasma proteomic profiling of cancers. *Proteomics*. 2006; 6: 5662—5673.
10. Bonnekoh B., Bockelmann R., Pommer A.J. et al. The CD11a binding site of efalizumab in psoriatic skin tissue as analyzed by Multi-Epitope Ligand Cartography robot technology. Introduction of a novel biological drug-binding biochip assay. *Skin Pharmacol Physiol* 2007; 20: 96—111.
11. Bonnekoh B., Pommer A.J., Bockelmann R. et al. Topo-proteomic in situ analysis of psoriatic plaque under efalizumab treatment. *Skin Pharmacol Physiol* 2007; 20: 237—252.
12. Tabenkin H., Tamir A., Sperber A.D. et al. A case-control study of malignant melanoma in Israeli Kibbutzin. *Isr Med Assoc J* 1999; 1: 154—157.
13. Qiao Y, Spitz M.R., Guo Z. Rapid assessment of repair of ultraviolet DNA damage with a modified host-cell reactivation assay using a luciferase reporter gene and correlation with polymorphisms of DNA repair genes in normal human lymphocytes. *Mutat Res* 2002; 509: 165—174.
14. Жилова М.Б., Каганова Н.Л., Фриго Н.В., Знаменская Л.Ф. и др. Выбор генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК. Разработка протокола исследования для изучения прогнозирования эффективности и безопасности ультрафиолетовой терапии больных псориазом. *Вестн. дерматол.* 2009; 6: 59—66.
15. Saraceno R., Schipani C., Mazzotta A. et al. Effect of anti-tumor necrosis factor- α therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacological Research*. 2008 (Apr); 57 (4): 290—295.
16. Hajeer A.H., Hutchinson I.V. TNF- α gene polymorphism: Clinical and biological implications. *Microscopy Research and Technique*. Special Issue: Biology of Tumor Necrosis Factor α . 2000; 50 (3): 216—228.
17. Zhang D., Chen C., Fu X. et al. A meta-analysis of DNA repair gene XPC polymorphisms and cancer risk. *J Hum Genet*. 2008; 53(1): 18—33.
18. Qiu L, Wang Z, Shi X, Wang Z. Associations between XPC polymorphisms and risk of cancers: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 200; 44(15): 2241—53.
19. Baccarelli A., Calista D., Minghetti P. XPD gene polymorphism and host characteristics in the association with cutaneous malignant melanoma risk. *Br J Cancer* 2004; 90: 497—502.
20. Lehmann A.R. The xeroderma pigmentosum group D (XPD) gene: one gene, two functions, three diseases. *Genes Dev* 2001; 15: 15—23.
21. Hoeijmakers J.H.J., Wood R. D. Xeroderma pigmentosum group F caused by a defect in a structure-specific DNA repair endonuclease. *Cell* 1996; 86: 811—822.
22. Sijbers A.M., van Voorst V.P.C., Snoek J.W. et al. Homozygous R788W point mutation in the XPF gene of a patient with xeroderma pigmentosum and late-onset neurologic disease. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 110: 832—836.
23. Povey J.E., Darakhshan F, Robertson K. et al. Melton DNA repair gene polymorphisms and genetic predisposition to cutaneous melanoma. *Carcinogenesis* 2007; 28 (5) 1087—1093.

РОЛЬ РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ В ИНИЦИИИ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В КОЖЕ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

О.Р. КАТУНИНА, А.В. РЕЗАЙКИНА, О.И. КОЛЫХАЛОВА

Role of recognizing receptors in the initiation of immune inflammation in the skin of psoriasis patients

O.R. KATUNINA, A.V. REZAIKINA, O.I. KOLYKHALOVA

Об авторах:

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

А.В. Резайкина — ведущий научный сотрудник, отделение клинической иммунологии

ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н., профессор

О.И. Колыхалова — врач-ординатор ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва

Приведены сведения о патогенетической роли толл-подобных рецепторов в развитии иммунопатологических реакций в коже. Изучено распределение и содержание толл-подобных рецепторов TLR2, TLR4 и TLR9 в пораженной коже больных псориазом. Установлено статистически значимое повышение экспрессии толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4, что может играть существенную роль в формировании воспалительного процесса с вовлечением клеток адаптивного иммунитета.

Ключевые слова: толл-подобные рецепторы, псориаз, врожденный иммунитет.

The article presents data on the pathogenetic role of Toll-like receptors in the development of immunopathological reactions in the skin. The authors examined the distribution and content of Toll-like receptors TLR2, TLR4 and TLR9 in the affected skin of psoriasis patients. They revealed a statistically significant increase in expression of Toll-like receptors TLR2 and TLR4, which can play an important role for the formation of the inflammatory process involving cells of the adaptive immune system.

Key words: toll-like receptors, psoriasis. Congenital immunity.

В настоящее время достигнут существенный прогресс в изучении морфофункциональной организации кожи, в том числе в выполнении участия этого органа в иммунных процессах.

Защитные реакции в барьерных тканях, в том числе в коже, направлены на распознавание патогенов, их уничтожение и удаление из организма. Следовательно, от быстрой и эффективной работы компонентов иммунитета в этих тканях зависит исход контакта с патогенами.

Первой линией барьерной функции кожи служит врожденный иммунитет, обеспечивающий регистрацию сигналов опасности. Начальные этапы взаимодействия с патогенами стали более понятными после открытия в конце XX века молекулярных структур распознавания патогенов, присутствующих на клетках организма хозяина. Их роль заключается в инициации воспалительного процесса, индукции синтеза и экспрессии костимуляторов, цитокинов и хемокинов в коже с дальнейшей активацией и привлечением клеток адаптивного или лимфоцитарного иммунитета [1]. Последний формируется

через 15—20 сут. после проникновения патогенов через барьерные ткани, в частности через кожу [2].

Непременным условием взаимодействия организма хозяина с патогенами является кардинальное отличие распознаваемых патогенных компонентов от структур собственных клеток и тканей во избежание их повреждения [3]. В середине 90-х годов прошлого столетия С.А. Дж. Janeway назвал эти высококонсервативные и избегающие мутаций патогенные компоненты, которые отсутствуют у многоклеточных организмов, патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) [4, 5]. К ним относятся липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных бактерий, ДНК и РНК вирусов, различные фрагменты белковых молекул [6].

Молекулярные структуры распознавания патогенов на клетках врожденного иммунитета, распознающие PAMPs, получили название паттернраспознающие рецепторы (pattern recognition receptors — PRRs) [4, 5]. Одними из наиболее важных PRRs, выявляющих патогенные компоненты и запускающих активирующие каскады иммунных реакций, являются толл-подобные рецепторы (toll-like receptors — TLRs) [4, 5, 7, 8]. TLRs относятся к классу сигнальных PRRs, представляют собой трансмембранные

белковые структуры, в состав которых входят мембранный и цитоплазматический участки (рис. 1). В настоящее время известно 13 разновидностей толл-подобных рецепторов, из которых 11 являются наиболее изученными [9].

Первый рецептор toll семейства был обнаружен у плодовой мушки *Drosophila melanogaster* в 1992 г. [10] как компонент, принимающий участие в эмбриональном развитии дрозофил (контроль дорсо-вентральной полярности эмбриона) [1, 11]. Позднее J. Hoffman и соавт. установили, что toll-рецептор вовлечен в иммунный ответ у взрослых мух [12]. Дрозофилы, мутантные по toll-гену, были высоковосприимчивы к грибковым инфекциям. Последующие исследования показали наличие гомологов toll-рецептора дрозофил у млекопитающих, которые получили название toll-like рецепторы [13—15].

В организме человека большинство TLRs экспрессируются макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, имеются данные о наличии их на эпителиоцитах кишечника, эндотелии сосудов и кератиноцитах кожи [16]. Необходимо отметить, что Т- и В-лимфоциты, являющиеся компонентами адаптивного иммунитета, не имеют PRRs и не способны распознавать PAMPs [6, 7].

В зависимости от хромосомной локализации, генной структуры и аминокислотных последовательностей человеческие TLRs разделяют на пять подсемейств: TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 и TLR9 (табл. 1). Подсемейство TLR2 включает TLR1, TLR2, TLR6 и TLR10, подсемейство TLR9 — TLR7, TLR8 и TLR9. Подсемейства TLR3, TLR4, TLR5 представлены одним соответствующим членом подсемейства [13].

Относительно клеточной локализации TLRs разделяют на две группы [17, 18] (табл. 2). К первой группе относят TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR6, присутствующие на поверхности цитоплазматической мембраны клетки. Лигандами для этих рецепторов являются внеклеточные патогенассоциированные молекулярные паттерны. Вторую группу составляют TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, локализующиеся в мембранах внутриклеточных органелл (эндосом, лизосом, аппарата Гольджи) [17, 18]. Внутриклеточное расположение TLRs позволяет распознавать нуклеиновые кислоты (например, ДНК или РНК), освобождающиеся из вирусов и бактерий при их разрушении внутри макрофагов [17, 18].

Каждый конкретный TLR играет важную роль в быстром распознавании специфических микробных компонентов, включая бактерии, грибы, вирусы и некоторые простейшие [6] (табл. 3). TLR2 и функционально ассоциированные с ним TLR1 и TLR6 могут распознавать пептидогликаны большинства видов бактерий и компоненты грибов [17, 18]. TLR3 способен распознавать двуцепочечную РНК, обнаруживаемую во время цикла репликации большинства вирусов [17, 18]. TLR4 определяет липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий, с помощью TLR5 идентифицируется бактериальный флагеллин [17, 18]. TLR7, TLR8 и TLR9 распознают одноцепочечные РНК некоторых вирусов, гипометилированные гуанин-цитозин участки двойной ДНК бактерий и ДНК, образующейся при репликации вирусов, таких как вирус простого герпеса [17, 18]. До настоящего времени не изучены PAMPs, идентифицируемые TLR10. Недавно был описан TLR11,

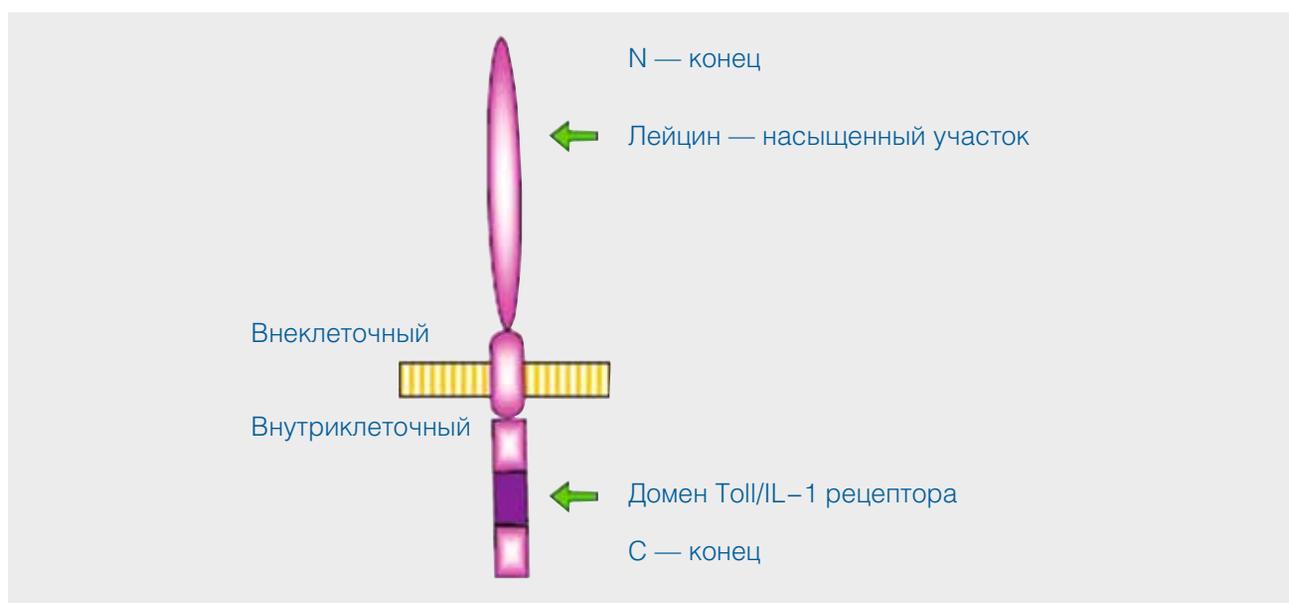


Рис. 1. Структура толл-подобного рецептора

Таблица 1

Классификация TLRs человека в зависимости от хромосомной локализации, геномной структуры и аминокислотных последовательностей

Подсемейство TLRs	Члены подсемейств
TLR2	TLR1 TLR2 TLR6 TLR10
TLR3	TLR3
TLR4	TLR4
TLR5	TLR5
TLR9	TLR7 TLR8 TLR9

Таблица 2

Классификация TLRs человека в зависимости от клеточной локализации

Группы	Члены подсемейств
TLRs, локализующиеся на цитоплазматической клеточной мембране	TLR1 TLR2 TLR4 TLR5 TLR6
TLRs, локализующиеся на мембранах внутриклеточных органелл	TLR3 TLR7 TLR8 TLR9

Таблица 3

Молекулярные структуры, распознаваемые TLRs

Подсемейство TLRs	Фрагменты молекул
TLR1	Липопроотеины <i>Borrelia burgdorferi</i> , модулин <i>Micobacterium tuberculosis</i>
TLR2	Липопроотеиды/липopeпиды различных патогенов, пептидогликан и липотейхоевые кислоты грамотрицательных бактерий, липоарабиноманнан микобактерий, фенолрастворимый модулин <i>St.epidermidis</i> , зимозан грибов, гликопептиды <i>Tr. maltophilum</i>
TLR3	Двухцепочечная РНК вирусов
TLR4	Липополисахариды грамотрицательных бактерий, флавопептиды, тейхуроновые кислоты, пневмолизин
TLR5	Флагеллин
TLR6	Липотейхоевая кислота грамположительных бактерий, зимозан
TLR7	Одноцепочечная РНК
TLR8	Одноцепочечная РНК
TLR9	Неметилированная ДНК
TLR10	Распознаваемые молекулярные структуры не известны
TLR11	Уропатогенные бактерии

обнаруженный в эпителиальных клетках мочевого пузыря мышей [16]. Предполагают, что он обуславливает резистентность к инфекциям, вызывающим заболевания органов мочевыделительной системы.

После завершения процесса распознавания патогенассоциированных молекулярных паттернов TLRs активируют пути передачи сигнала — последовательные реакции, приводящие к изменению состояния внутриклеточного домена рецептора и передаче сигнала от рецептора к специальным сигнальным белкам. Сигналы, генерированные толл-подобными рецепторами, активизируют адаптивный иммунитет: экспрессию различных генов иммунного ответа, сопровождающуюся продукцией воспалительных цитокинов, индукцией экспрессии молекул CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток, участвующих в процессе активации Т-лимфоцитов [13].

Пути передачи сигнала, активирующиеся через TLRs, разделяют на общие и специфические [19]. Общий сигнальный путь индуцируют все TLRs, а специфические пути активируются лишь некоторыми из них. В неактивном состоянии TLRs находятся в мембране в виде мономеров. При связывании лигандов и активации толл-подобные рецепторы димеризуются и претерпевают конформационные изменения, после чего происходит связывание

с TIR-доменсодержащими адаптерными белками (MyD 88, TOLLIP, TIRAP) [3, 4] (рис. 2). В свою очередь адаптерные белки ассоциированы со специфическими ферментами — протеинкиназами (IRAK, TBK1 IKK ϵ), которые при соединении с рецепторным комплексом подвергаются аутофосфорилированию и связываются с адаптером TRAF 6. В конечном итоге происходит высвобождение ядерного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa B), который перемещается в ядро клетки и стимулирует активацию транскрипции генов, индуцирующих экспрессию цитокинов, антимикробных пептидов, костимулирующих молекул и молекул адгезии, привлекающих клетки адаптивного иммунитета в очаг воспаления.

Специфические сигнальные пути, активируемые отдельными TLRs, стимулируют другие транскрипционные факторы (AP-1, IF-IL-6, IRF-3, STAT).

Исследования роли и функции распознающих рецепторов в коже человека проводятся сравнительно недавно. В зарубежной литературе имеются данные о наличии различных TLRs на кератиноцитах эпидермиса кожи здорового человека [20]. По мнению В. Baker и соавт., экспрессируемые виды TLRs могут претерпевать изменения по мере продвижения кератиноцитов от базального слоя эпидермиса к роговому [21]. По данным Е. James и соавт., кератиноциты кожи здоровых лиц экс-

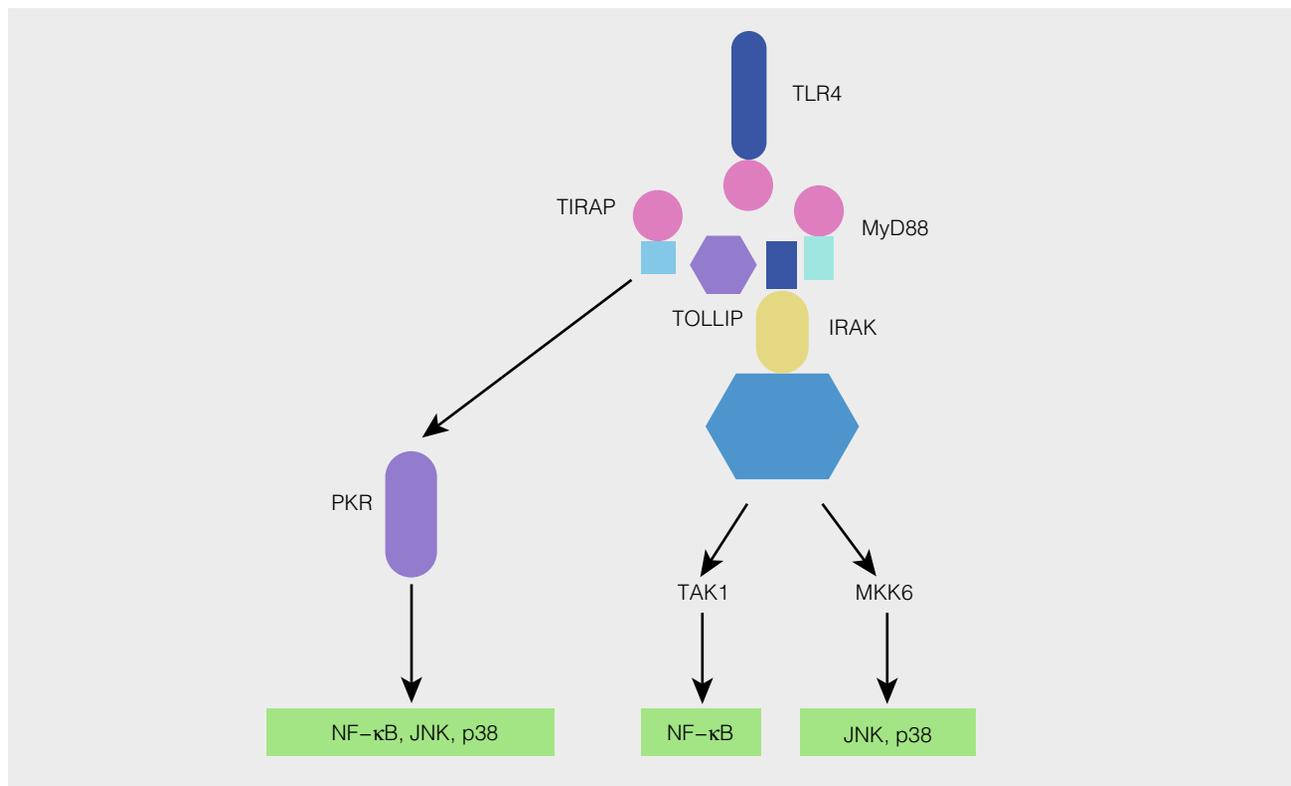


Рис. 2. Компоненты общего сигнального пути, активируемого толл-подобными рецепторами

прессии TLR1, TLR2, TLR4 и TLR5 [20]. A. Pivagcsi обнаружил присутствие TLR2 и TLR4 во всех слоях эпидермиса кожи здоровых лиц [22]. В исследованиях M. Mempel и соавт. показано, что в культуре кератиноцитов здорового человека экспрессируются TLR1, TLR2, TLR3, TLR5 и TLR9, в то время как TLR4, TLR6, TLR7 и TLR8 не обнаруживаются [23]. Ряд авторов считают, что TLRs активированных кератиноцитов способны модулировать адаптивный иммунный ответ [1, 20]. В исследованиях S. Akira установлено, что TLR-стимулированные кератиноциты супернатанта способны вызывать созревание дендритных клеток [24].

Активация TLRs была выявлена при некоторых заболеваниях кожи инфекционной этиологии. В исследованиях *in vitro* J. Kim установил, что *Propionibacteria acnes* активирует TLR2 на моноцитах кожи, следствием чего является увеличение синтеза интерлейкинов-8 и -12. [25]. У лиц, имеющих нуклеотидную замену (С > Т) в позиции 2029 гена TLR2, приводящую к нарушению функции рецептора TLR2, установлена повышенная восприимчивость к возбудителю лепры и увеличен риск развития лепроматозной формы этого заболевания [18].

Роль TLRs менее изучена при хронических дерматозах, в частности при псориазе. E. Vtgone и соавт. [26] обнаружили выраженную экспрессию TLR1 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса у больных псориазом. В исследованиях B. Wake в пораженной коже больных псориазом выявлена выраженная экспрессия TLR2 в верхних рядах шиповатого слоя эпидермиса, в то время как в коже здоровых лиц и непораженной коже больных псориазом экспрессия TLR2 была выявлена в нижних рядах шиповатого слоя, располагавшихся над базальным слоем [21]. J. Curry и соавт. обнаружили уменьшение экспрессии TLR5 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса пораженной кожи больных псориазом по сравнению с кожей здоровых лиц [27].

В настоящей работе проведено изучение распределения и содержания толл-подобных рецепторов классов 2, 4 и 9 в эпидермальном и дермальном слоях кожи больных псориазом.

Материал и методы

Материалом для исследования служили биоптаты, полученные из очагов пораженной кожи 30 больных псориазом (18 мужчин, 12 женщин). Возраст больных варьировал от 22 до 68 лет, длительность заболевания — от 5 до 35 лет. Дебют псориаза приходился на возраст от 6 до 40 лет. У 11 больных был отягощен наследственный анамнез, у 11 — аллергоанамнез. Поражение суставов (лучезапястных, коленных, локтевых, голеностопных, межфаланговых) наблюдалось у 14 пациентов. Сопутствующие заболевания установлены у 24 больных: заболевания желудочно-кишечного тракта — у 14, заболевания сердечно-сосудистой системы — у 13, заболевания

мочевыводящей системы — у 6, эндокринная патология — у 4, поражение органов репродуктивной системы — у 3, миопия — у 2, острый бронхит — у 1 и спленомегалия — у 1. У 22 больных патологический процесс имел распространенный характер, локализовался на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей и проявлялся папулезными высыпаниями ярко-красного цвета, сливавшимися в бляшки неправильных и округлых очертаний размером от 2—3 до 10—12 см в диаметре. Их поверхность была обильно покрыта серебристыми чешуйками, легко снимающимися при поскабливании. У 8 больных диагностирована псориазическая эритродермия. Патологический процесс у них занимал практически всю поверхность кожного покрова. Кожа имела красный цвет, отмечались отек, инфильтрация, обильное крупное и мелкопластинчатое шелушение. Пальпировались увеличенные периферические лимфатические узлы. Для оценки тяжести и распространенности кожных проявлений использовали индекс PASI, величина которого колебалась от 10,0 до 65,4 балла (в среднем 36,5 балла).

Группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев, не имевших клинических признаков заболеваний кожи, у которых также были взяты биоптаты кожи. Группы больных и здоровых лиц статистически не различались по полу и возрасту.

Забор биоптатов кожи проводили под местной анестезией 2% раствором лидокаина. В соответствии с Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан все обследуемые давали письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

Биоптаты подвергали стандартной гистологической обработке: фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, подвергали гистологической проводке путем обезвоживания в этиловом спирте и заливки в парафин.

Изучение количества и распределения толл-подобных рецепторов 2, 4-го и 9-го классов (TLR2, TLR4 и TLR9) в структурах кожи проводили иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител к TLR2, TLR4 и TLR9 производства фирмы «Abbotec» (США) и стрептавидин-биотинилированных вторичных антител Novocastra Peroxidase Detection System производства «Leica Microsystems» (Великобритания). Парафиновые срезы расплаивали на предметных стеклах с полилизинным покрытием. Постановку реакции осуществляли согласно протоколам, прилагаемым к используемым моноклональным антителам. Высокотемпературная антигенная демаскировка проводилась путем кипячения срезов в цитратном буфере (рН 6,0) в СВЧ-печи при максимальной мощности 900 Вт тремя циклами по 5 мин. С одномоментными перерывами. Остывшие препараты про-

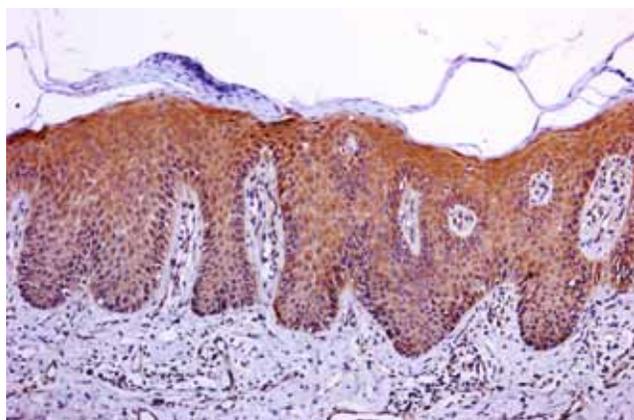
мывали в растворе трис-буфера (pH 7,54—7,58), обрабатывали 0,3% раствором перекиси водорода на метаноле (1:1) для предотвращения эндогенной пероксидазной активности. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 60 мин. при комнатной температуре 23 °С, со вторичными антителами — в течение 30 мин. В термостате при температуре 37 °С. Для завершения окрашивания осуществляли фоновое контрастирование срезов гематоксилином Майера.

Полученные иммуногистохимические препараты заключали под покровное стекло и изучали с помощью светового микроскопа Leica DM4000B (Германия). Подсчет площади экспрессии толл-подобных рецепторов в эпидермисе и дерме осуществляли с применением компьютерной программы анализа изображения ImageJ. Для этого цифровой камерой Leica DFC320 (Германия) фотографировали поля зрения в эпидермисе на отрезке длиной 0,5 мм, в дерме — площадью 0,15 мм². В эпидермисе определяли площадь клеток с положительной реакцией, которую выражали в квадратных пикселях. В дерме содержание толл-подобных рецепторов определяли путем подсчета площади сосудов, на эндотелии которых наблюдалась экспрессия рецепторов, с последующим расчетом ее процентного отношения к площади поля зрения.

Для проведения статистического анализа применяли пакет прикладных программ STATISTICA 8 (Statsoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями. При сравнении количественных показателей несвязанных групп по количественным признакам использовали тест Манна—Уитни. Гипотезы различия считали статистически значимыми при значении уровня достоверности ниже 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Как показали результаты исследования, в биоптатах, полученных из очагов поражения больных псориазом, экспрессия толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 наблюдалась в базальном и шиповатом слоях эпидермиса. В роговом слое и в зонах паракератоза экспрессия TLR2 и TLR4 отсутствовала. В верхних рядах шиповатого слоя наблюдалось усиление интенсивности иммуногистохимической окраски (рис. 3). Площадь экспрессии TLR2 и TLR4 в эпидермисе (на отрезке длиной 0,5 мм) была достоверно повышена по сравнению с показателями в группе здоровых добровольцев соответственно до 2 104 937 pix² [1 499 199; 2 207 776] ($p < 0,001$) и 2 075 337 pix² [1 459 871; 2 277 101] ($p < 0,001$). В дерме экспрессия TLR2 и TLR4 наблюдалась на эндотелии кровеносных сосудов, клетках макрофагального и гистиоцитарного ряда воспалительных инфильтратов, на эпителиоцитах потовых желез и наружного корневого влагалища волосных фолликулов (рис. 4). Статистический анализ выявил достоверно более высокие показатели площади сосудов с положительной экспрессией TLR2 (до 5% [5; 9]; $p < 0,001$) и TLR4 (до 8% [5; 9]; $p < 0,001$) по сравнению с группой здоровых добровольцев. В биоптатах кожи, полученных от здоровых лиц, экспрессия TLR2 и TLR4 наблюдалась в базальном, шиповатом и зернистом слоях эпидермиса, в роговом слое отсутствовала. Окраска была выражена равномерно без тенденции к усилению интенсивности в каком-либо слое эпидермиса (рис. 5). Площадь экспрессии TLR2 в эпидермисе здоровых лиц (на отрезке длиной 0,5 мм) составляла 460 000 pix² [412 730; 481 030], TLR4 — 468 910 pix² [413 156; 480 832]. В дерме здоровых лиц экспрессия TLR2 и TLR4 наблюдалась на эндотелии кровеносных сосудов и клетках макрофагального и гистиоцитарного ряда, располагавшихся перива-

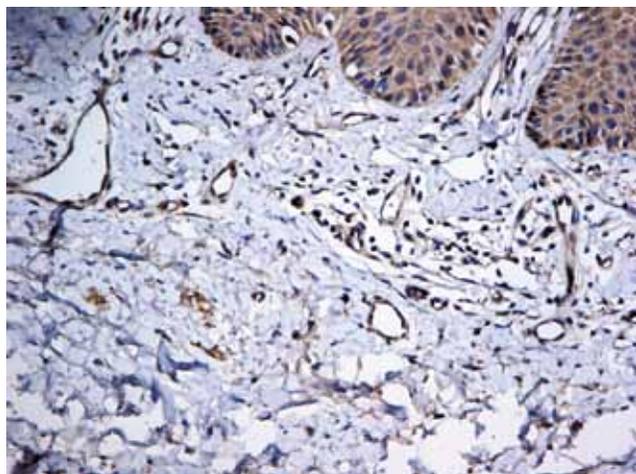


а

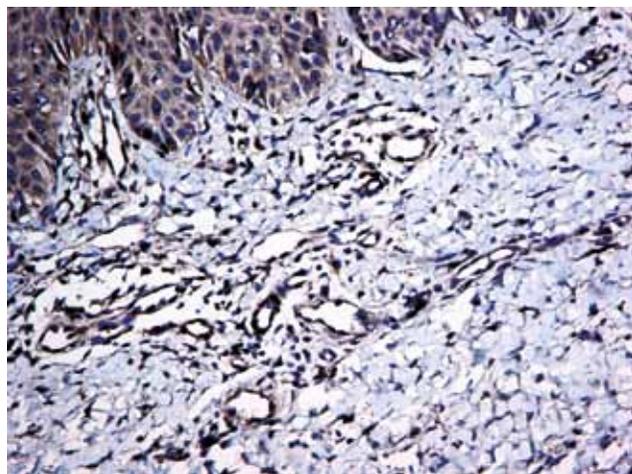


б

Рис. 3. Экспрессия TLR2 (а) и TLR4 (б) в эпидермисе больного псориазом. × 100. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами

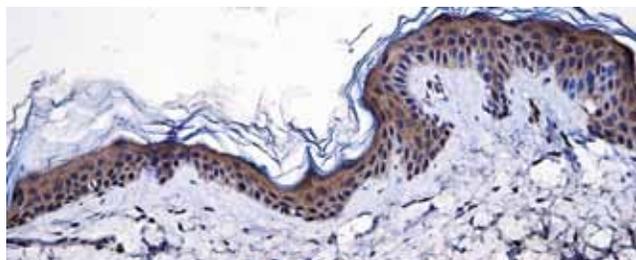


а

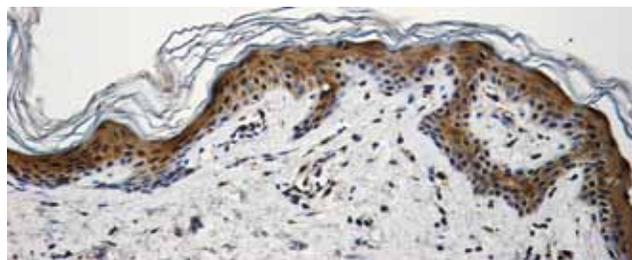


б

Рис. 4. Экспрессия TLR2 (а) и TLR4 (б) на эндотелии сосудов и клетках периваскулярных инфильтратов кожи больного псориазом. × 200

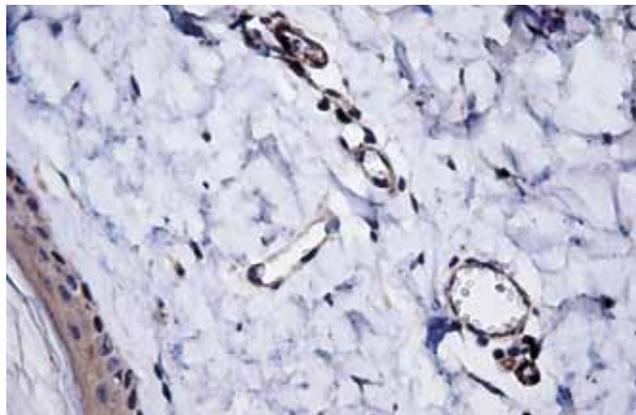


а

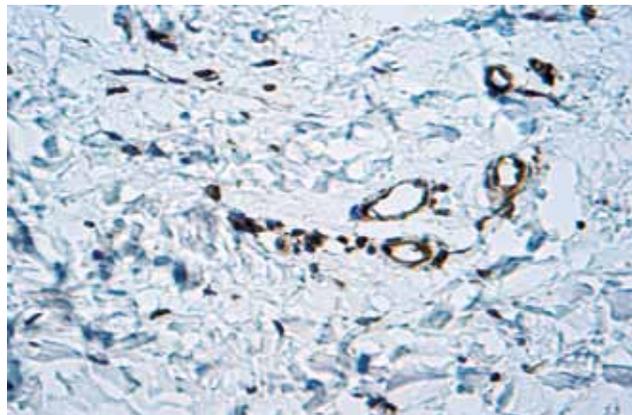


б

Рис. 5. Экспрессия TLR2 (а) и TLR4 (б) в эпидермисе здорового добровольца. × 100



а



б

Рис. 6. Экспрессия TLR2 (а) и TLR4 (б) на эндотелии сосудов и клетках периваскулярных инфильтратов кожи здорового добровольца. × 200

скулярно (рис. 6). Площадь сосудов с положительной экспрессией TLR2 и TLR4 у здоровых лиц составила в среднем по 2%.

Реакция с моноклональными антителами к TLR9 была отрицательной в эпидермисе и дерме как у больных псориазом, так и у здоровых лиц группы сравнения.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований установлено статистически значимое повышение экспрессии толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 в коже больных псориазом. У здоровых лиц TLR2 и TLR4 присутствуют в эпидермисе и дерме, формируя сеть, выполняющую роль фильтра, контролирующего проникновение генетически чужеродных патогенов в организм. Выявленная нами повышенная экспрессия TLR2 и TLR4 в очагах псориаза может свидетельствовать о существенной роли данных рецепторов в формировании воспалительного процесса в коже больных с вовлечением клеток адаптивного (лимфоцитарного) иммунитета. Отсутствие экспрессии TLR9, ответственного за распознавание фрагментов вирусных частиц, в коже здоровых лиц и больных псориазом свидетельствует о том, что данный рецептор не участвует ни в местных иммунных процессах здоровой кожи, ни в патогенезе псориаза.

Заключение

В коже больных псориазом установлена повышенная экспрессия толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 на ядросодержащих клетках эпидермиса, эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, а также макрофагах и гистиоцитах, располагающихся в воспалительном инфильтрате. Имеющиеся у больных клинические проявления воспаления свидетельствуют о наличии активированного состояния клеток эпидермиса и дермы и наряду с многими другими факторами могут быть обусловлены участием толл-подобных рецепторов. Известно, что лигандами для активации толл-подобных рецепторов являются различные структуры микроорганизмов. Однако увеличение экспрессии толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 в клетках эпидермиса и в воспалительном инфильтрате дермы больных псориазом не позволяет однозначно утверждать, что псориаз можно отнести к дерматозам инфекционной этиологии. Высказывается точка зрения [3], согласно которой TLRs могут распознавать наряду с экзогенными патогенами и эндогенные лиганды, возникающие в результате повреждения тканей. Убедительных доказательств такого взаимодействия до настоящего времени не получено. По мнению других авторов [1, 10], нарушение адекватной регуляции иммунных процессов на клеточно-молекулярном уровне может приводить к дисфункции ее компонентов. К иммунным нарушениям подобного рода могут привести такие генетические повреждения, как мутации, следствием которых является инактивация самих толл-подобных

рецепторов или сигнальных молекул передачи сигналов, либо мутации, приводящие рецепторы в постоянно активированное состояние и тем самым способствующие развитию воспалительных реакций. Возможно, исследование полиморфизма генов толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 у больных псориазом помогло бы выявить новые механизмы развития иммунопатологических реакций при псориазе.

Литература

1. Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет. Казанский мед. журн. 2004; 85: 3: 161—67.
2. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999; 606.
3. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета. Иммунология. 2005; 6: 368—77.
4. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. Nat Rev Immunol. 2001; 1: 1: 135—145.
5. Takeda K., Akira S. Toll-receptors in innate immunity. Int Immunol. 2005; 17: 1: 1—14.
6. Быкова В.П., Калинин Д.В. Иммунный барьер слизистых оболочек в современном прочтении: Клиническая лекция. Росс. ринол. 2009; 1: 40—42.
7. Kawai T, Akira S. TLR signaling. Semin Immunol 2007; 19; 1: 24—32.
8. Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. Nat Rev Immunol. 2007; 7: 3: 179—190.
9. Medzhitov R. Toll-like receptors in innate immunity. New Engl J Med. 2000; 1: 343—344.
10. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity: the virtues of a non-clonal system of recognition. Cell. 1997; 91: 295—298.
11. Толстопятова М.А., Бушлаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей. Педиатрия. 2009; 87: 1: 115—120.
12. Hoffman J.A, Braun A., Meister M. Analysis of the *Drosophila* host defense in *domino* mutant larvae, which are devoid of hemocytes. Proc nat Acad Sci USA. 1998; 95: 14337—342.
13. Sandor F., Buc M. Toll-like Receptors. I. Structure, Function and Their Ligands. Folia biol (Praha). 2005; 51: 148—156.
14. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. Nature. 1997; 388: 394—97.
15. Rock F.L., Hardiman G., Timains J.C., Kastelein R.A., Bazan J.F. Proc nat Acad Sci USA. 1998; 95: 588—93.
16. Zhang D., Zhang G., Hayden M. S. et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. Science. 2004; 303: 1522.
17. Medzhitov R. Toll-like receptors in innate immunity. New Engl J Med. 2000; 1: 343—344.
18. Lloyd S. Toll-like receptors in skin. Adv. Dermatol. 2008; 24: 71—87.
19. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. Macmillan Magazine Ltd. 2001; 135—145.
20. James E., McInturf R., Modlin J. K. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. J invest Derm. 2005; 1: 1—8.
21. Baker B.S., Ovigne J.M., Powles A.V. et al Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: Modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. Brit J Derm. 2003; 148: 670—679.
22. Pivarcsi A, Bodai L, Rethi B, et al: Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. Int Immun. 2003; 15: 721—730.
23. Mempel M, Voelcker V, Kollisch G, et al: Toll-like receptor expression in human keratinocytes: Nuclear factor kappaB controlled gene activation by Staphylococcus aureus is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent. J Invest Derm. 2003; 121: 1389—1396.
24. Akira S, Takeda K, Kaisho, T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nat Immunol. 2001; 2: 675—680.
25. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R. et al. Activation of Toll-Like Receptor in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. J Immunol. 2002; 169: 1535—1541.
26. Btgone E., Michel L., Flageul B. et al Expression, subcellular localization and cytokinetic modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin. Europ J Derm. 2007; 17; 6: 497—506.
27. Curry J.L., Qin J.Z., Bonish B., et al: Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin. Arch Path Lab Med. 2003; 127: 178—186.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПРОЯВЛЕНИЙ САРКОМЫ КАПОШИ НА ПОЛОВОМ ЧЛЕНЕ

А.В. МОЛОЧКОВ, М.Г. КАРТАШОВА, А.А. ПРОКОФЬЕВ, Т.Е. СУХОВА, В.А. МОЛОЧКОВ, М.А. КАПЛАН

A case of successful application of the photodynamic therapy for a patient with Kaposi's sarcoma of the penis

A. V. MOLOCHKOV, M. G. KARTASHOVA, A. A. PROKOFIYEV, T. YE. SUKHOVA, V. A. MOLOCHKOV, M. A. KAPLAN

Об авторах:

А.В. Молочков — профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н.

М.Г. Карташова — старший научный сотрудник отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, к.м.н.

А.А. Прокофьев — младший научный сотрудник отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Т.Е. Сухова — старший научный сотрудник отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, к.м.н.

В.А. Молочков — заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

М.А. Каплан — заведующий отделом лазерной и фотодинамической терапии ГУ Медицинского радиологического научного центра РАМН, д.м.н., профессор

Представлено описание случая успешного использования фотодинамической терапии в лечении классического типа саркомы Капоши в области головки полового члена у пациента 60 лет.

Ключевые слова: саркома Капоши, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор.

The article describes a case of successful application of the photodynamic therapy for treatment of the classic type of Kaposi's sarcoma in the area of the glans of a 60-year-old patient.

Key words: Kaposi's sarcoma, photodynamic therapy, photosensitizer.

Саркома Капоши (СК) — сложная опухоль, развивающаяся из эндотелиальных клеток, инфицированных HHV-8, частота которой повсеместно увеличивается [1, 2].

Выделяют 4 клинических типа СК: классический, эндемический, иммуносупрессивный и СПИД-ассоциированный [3].

Самый частый тип — классический (идиопатический), обычно развивается после 50 лет, у мужчин встречается в 9—15 раз чаще, чем у женщин. Высыпания вначале локализуются в области стоп и голеней (95% случаев). Поражения обычно имеют симметричный характер, проявляются ангиоматозными пятнами неправильной формы красно-фиолетового или красно-коричневого цвета с четкими краями, а также папулами. Затем пятна и папулы превращаются в бляшки или узлы. На поверхности очагов появляются телеангиэктазии, геморрагии, гиперке-

ратотические и веррукозные разрастания, участки пигментации или рубцовой деформации. Вследствие лимфостаза кожа в области очагов уплотнена, отечна, имеет синюшный цвет. Нередко развивается слоновость.

Особый интерес представляют случаи развития идиопатической СК на половых органах. И хотя первично половые органы при идиопатическом типе СК поражаются редко [2], среди наблюдаемых нами 154 больных этим типом СК расположение очагов поражения в области половых органов отмечено у 8 (5,19%) пациентов. У одного из них узелок диаметром 3 мм локализовался на мошонке и сопровождался лимфостазом, являясь единственным проявлением этого заболевания, тогда как у 7 других больных очаги новообразования в области половых органов сочетались с проявлениями СК на верхних и/или нижних конечностях [1].

При распространенном патологическом процессе основой терапии являются цитостатики (проспидин и др.) [1]. Учитывая важную роль в па-

тогенезе СК нарушений клеточного иммунитета, в терапии применяют препараты интерферона- α (интрон-А, виферон и др.), эффект которых связан с противовирусным, иммунорегуляторным и прямым противоопухолевым действием, а также способностью к подавлению ангиогенеза и экспрессии гена *FGFb* [4]. При наличии при СК выраженного лимфостаза проводится комплексная терапия цитостатиком проспидином и иммуностропными препаратами, такими как леакадин, виферон, лейкинферон и др. [1]. Хорошие ближайшие результаты дает лучевая терапия (облучение электронным пучком, близкофокусная рентгенотерапия, дистанционная гамма-терапия), но после улучшения обычно наступает рецидив СК [1, 5]. Новым перспективным методом лечения распространенных форм СК является экстракорпоральный фотоферез [6]. При ограниченных формах различных типов СК (в том числе единичных узловых элементах) применяют деструктивные методы: хирургическое иссечение [1], криодеструкцию, фотодинамическую терапию (ФДТ). Последняя для лечения злокачественных новообразований кожи в нашей стране применяется с 1992 г. В основе метода лежит фотохимическая реакция, возникающая в ткани при взаимодействии фотосенсибилизатора (ФС) со светом, в результате которой образуется синглетный кислород, разрушающий клеточные структуры и вызывающий гибель опухолевых клеток. Благодаря способности ФС накапливаться в быстро пролиферирующих клетках происходит избирательное повреждение опухолевой ткани, которое не сопровождается локальной и общей иммуносупрессией [7]. Эффективность ФДТ при СК зависит от стадии опухолевого процесса, химической структуры и дозы ФС, а также параметров лазерного облучения [3].

В настоящем сообщении нами представлено собственное наблюдение успешного использования ФДТ в лечении классической СК головки полового члена.

Больной С. 62 лет, поступил в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии 30.02.2009 г. с жалобами на высыпания в области головки полового члена и правой стопы.

Болен с августа 2008 г., когда впервые заметил бессимптомные пятна красно-коричневого цвета в области головки полового члена, которые через 3 мес. превратились в узелки. В те же сроки аналогичные узелки появились на тыльной поверхности правой стопы.

При сборе анамнеза установлено, что мать больного также страдает СК.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 60 в минуту. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

При осмотре на головке полового члена обнаружены два куполообразных узелка багрово-фиолетового цвета диаметром 3 и 5 мм с гладкой поверхностью, четкими границами, плотно-эластической консистенции (рис. 1, а). Подобные элементы диаметром 5 и 10 мм расположены на тыльной и подошвенной поверхностях правой стопы (рис. 1, б).

Лабораторные данные. Анализ крови на ВИЧ, RW, HBV, HCV — отрицательные. Анализ крови клинический — в пределах нормальных величин. Биохимический анализ крови — повышение уровня холестерина до 7,9 ммоль/л, общего белка до 86 г/л, альбумина до 48 г/л, гамма-глутамилтрансферазы



а



б

Рис. 1. Больной С. Узелковые элементы СК на головке полового члена (а) и на подошвенной поверхности стопы (б)

до 60 ед./л. Общий анализ мочи: относительная плотность — 1,023; реакция — кислая; белок, глюкоза — не обнаружены; лейкоциты — 1—4 в поле зрения; эпителий плоский — незначительное количество. Рентгенография органов грудной клетки: в легких инфильтративных теней не обнаружено, легочный рисунок и корни фиброзно изменены. Куполы диафрагмы четкие, синусы свободные. Сердечно-сосудистая тень без особенностей. Заключение: возрастные изменения легких. Ультразвуковое исследование: в паховых областях патологически измененных лимфатических узлов не выявлено. В правой паховой области определяется лимфатический узел диаметром 12 мм, в левой паховой области — лимфатический узел с гиперэхогенным центром диаметром 13 мм. Лимфатические узлы шеи не увеличены. Печень +0,5 см, эхогенность диффузно повышена, структура однородная. Желчный пузырь без особенностей. Поджелудочная железа не увеличена, эхогенность повышена, структура однородная. Почки — форма, положение обычное, чашечно-лоханочная система не расширена, корковый слой сохранен. Кист и конкрементов нет. Заключение: незначительное увеличение печени с признаками жировой инфильтрации. Гистологическое исследование узелкового элемента, расположенного на тыльной поверхности правой стопы: имеется пролиферация веретенообразных клеток вокруг примитивных сосудистых пространств, гистологические изменения соответствуют узелковому элементу СК (рис. 2).

На основании данных анамнеза и результатов клинического и лабораторного исследований больному был поставлен диагноз: саркома Капоши, идиопатический тип, хроническая форма.

В отделении лазерной и фотодинамической терапии клиники Медицинского радиологического научного центра РАМН больному было проведено

2 сеанса (с интервалом 7 дней) ФДТ с внутривенным введением фотосенсибилизатора «Фотолон» в дозе 1 мг/кг и применением лазерного аппарата «Латус» (мощность 0,2—0,3 Вт, плотность мощности 0,25—0,38 Вт/см², плотность энергии 100—300 Дж/см²). На следующий день после второго сеанса ФДТ пациенту под местной анестезией 2% раствором лидокаина была проведена деструкция остаточных объемных образований СО₂ лазером.

При выписке (через 4 дня после деструкции образований) в зоне ФДТ и лазерной деструкции отмечался геморрагический некроз без признаков воспаления окружающих тканей.

При осмотре больного через 3 мес. проявлений СК на головке полового члена не обнаружено. На месте узелковых образований имелись нежные белесоватые рубчики, не спаянные с окружающими тканями. При наблюдении в течение 5 мес. рецидива заболевания на головке полового члена не возникло (рис. 3).

Приведенный случай является первым опытом ФДТ саркомы Капоши головки полового члена с использованием отечественного фотосенсибилизатора «Фотолон» и лазерного аппарата «Латус». Применение других методов лечения нам представлялось необоснованным: хирургического удаления — ввиду высокой травматичности, криодеструкции — ввиду риска формирования рубцов, терапии проспидином — из-за ограниченности проявлений СК, лучевой терапии — ввиду риска нарушения половой функции.

Перспективность применения ФДТ обусловлена не только простотой, отличным косметическим результатом (отсутствие рубцов), исключением неблагоприятного влияния на функцию полового органа, но и отсутствием локальной и общей иммуносупрессии. Исследования в этом направлении продолжаются.

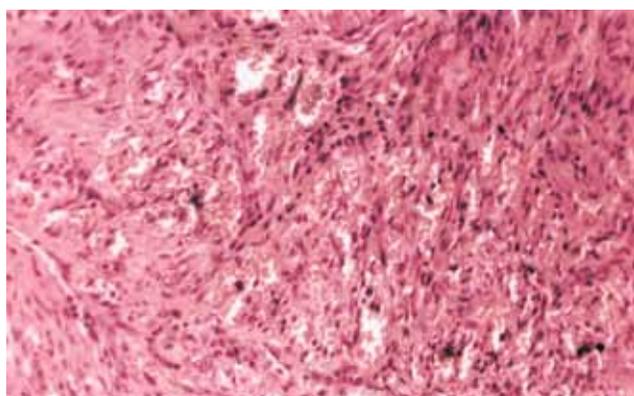


Рис. 2. Гистологический препарат: пролиферация веретенообразных клеток вокруг примитивных сосудистых пространств. Больной С. Окраска гематоксилином и эозином. х 250



Рис. 3. Через 5 мес. после ФДТ узелковых элементов на головке полового члена. Больной С.

Литература

1. Молочков А.В., Казанцева И.А., Гурцевич В.Э. Саркома Капоши. Москва: БИНОМ, 2002; 144.
2. Schwartz R.A., Cohen J.B., Watson R.A. et al. Penil Kaposi's sarcoma preceded by chronic penile lymphoedema. Br. J. Dermatol. 2000; 142: 153—156.
3. Friedman-Kein A.E., Saltzman B.R. Clinical manifestation of classical, endemic African and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. J. Amer. Acad. Dermatol. 1990; 22: 1237.
4. Schwartz R.A., Micali G., Nasca M.R., et al. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. J. Amer. Acad. Dermatol. 2008; 59(2): 179—206.
5. Kirova Y.M., Belembaogo E., Frikha H. et al. Radiotherapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma: a retrospective study of 643 cases. Radiotherapy and oncology. J. Eur. Soc. Therap. Radiol. Oncol. 1998; 46: 19—22.
6. Молочков В.А., Молочков А.В., Кильдюшевский А.В. и др. Комплексное лечение идиопатического типа саркомы Капоши фотоферезом и интерфероном. Росс. журн. кожн. венерич. болезней 2008; 1: 6—11.
7. Матвеева О.В., Сухова Т.Е., Молочков В.А. и др. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным применением фотосенсибилизатора «Радахлорин». Материалы V научно-практической конференции памяти профессора Машкиллейсона Асафа Львовича. М., 2008; 46—49.

ГРИБОК **гладкой** **КОЖИ** **КОЖНЫХ** **складок** **НОГТЕЙ** **ВОЛОС**

ЛЕЧЕНИЕ и ПРОФИЛАКТИКА ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИИ

БИНАФИН

ТАБЛЕТКИ КРЕМ

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

Нет грибка и нет проблем!

Эффективность подтверждена клиническими исследованиями

Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. П №0144467/01-2002, П №0144467/02-2002

БИНАФИН
ТЕРБИНАФИН

250 мг

БИНАФИН
ТЕРБИНАФИН

1% крем

Противогрибковый препарат широкого спектра действия

ДОСТУПНАЯ ЦЕНА НА ПРЕПАРАТ

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

SHREYA
LIFE SCIENCES
www.shreyalife.com

МНОГОЛЕТНИЕ ТЕНДЕНЦИИ В РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА В ПОПУЛЯЦИИ СИБИРИ

А.А. ХРЯНИН, О.В. РЕШЕТНИКОВ, М.П. КАНДРУШИНА

Long-term trends in the prevalence rate of the herpes simplex virus in the Siberian population

A.A. KHRYANIN, O.V. RESHETNIKOV, M.P. KANDRUSHINA

Об авторах:

А.А. Хрянин — проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета Росздрава; вице-президент Региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», г. Новосибирск, д.м.н.

О.В. Решетников — ведущий научный сотрудник НИИ терапии СО РАМН, д.м.н.

М.П. Кандрушина — ведущий научный сотрудник лаборатории герпесвирусных инфекций ЗАО «Вектор-Бест»

Приведены результаты исследования, проведенного в 1994—2005 гг. У 1014 лиц в возрасте 14—64 лет, случайно выбранных из населения Новосибирска и сельских регионов Тывы и Горного Алтая, по определению методом ИФА антител класса IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2. Распространенность антител к ВПГ-1 не различалась между обследованными популяциями и составила 99,4%. Общая распространенность антител к ВПГ-2 была выше у женщин по сравнению с мужчинами и не различалась между регионами. Частота выявления ВПГ-2 увеличивалась пропорционально возрасту с 1,0% у подростков 14—17 лет до 19,4—37,5% у лиц 55—64 лет. Распространенность ВПГ-2 в Сибири оказалась сходной с таковой в США и Скандинавских странах. Половозрастные особенности лиц, инфицированных ВПГ-2, в России не отличались от данных других популяционных исследований, проведенных в мире.

Ключевые слова: вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов, распространенность, популяция, Сибирь, серология, иммуноферментный анализ, аналоги нуклеозидов.

The article describes the results of a study conducted in 1994—2005 by the immune-enzyme assay method. The study involved 1,014 subjects aged 14—64 and randomly selected from the population of Novosibirsk and rural regions of Tyva and Mountain Altai based on determination of G-class antibodies to HSV-1 and HSV-2 by the IEA method. The prevalence rate for anti-HSV-1 antibodies did not differ in the study populations and was 99.4%. The general prevalence rate of anti-HSV-2 antibodies was higher in women vs. men and did not differ in different regions. The frequency of cases when HSV-2 was diagnosed was growing in proportion to the age from 1.0% in teenagers aged 14—17 up to 19.4—37.5% in subjects aged 55—64. The prevalence of HSV-2 in Siberia was found to be similar to that in the United States and Scandinavian countries. The sexual profile of subjects infected with HSV-2 in Russia did not differ from that in other population-based studies conducted in the world.

Key words: herpes simplex viruses type 1 and type 2, prevalence rate, population, Siberia, serology, immune-enzyme assay, nucleoside analogues.

Вирусы семейства *Herpesviridae* относятся к ДНК-содержащим вирусам, пожизненно персистирующим в организме хозяина. Эти патогенные микроорганизмы широко распространены в популяции и вызывают разнообразные заболевания кожи, слизистых, глаз, центральной нервной системы и внутренних органов [1—3]. В настоящее время известно 8 типов герпесвирусов, из которых особый интерес представляют вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), поскольку они являются причиной возникновения орофациальных и генитальных герпетических поражений [4].

ВПГ-1 обычно вызывает лабиальный герпес, а ВПГ-2 — генитальный; передача ВПГ-2, как прави-

ло, происходит половым путем. ВПГ может передаваться от матери ребенку во время родов, при этом неонатальная инфекция является крайне серьезным осложнением: так, без лечения 80% новорожденных с диссеминированным герпесом погибают, а выжившие страдают выраженными мозговыми нарушениями [5].

Инфекционным агентом при генитальном герпесе в 70—80% случаев является ВПГ-2, в 20—30% случаев — ВПГ-1. Однако в последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты случаев обнаружения ВПГ-1 в мочеполовом тракте [6]. Это связывают не только с распространением оргенитальных контактов, но и с появлением более достоверных методов определения герпетической инфекции.

ВПГ-1 и ВПГ-2 имеют чрезвычайно высокую степень гомологии геномов, а следовательно, и ко-

дируемых ими соответствующих белков-антигенов. Поэтому большая часть антител у инфицированных ВПГ лиц перекрестно реагирует как с 1-м, так и со 2-м типом ВПГ. Инфицирование ВПГ-1 не препятствует заражению человека ВПГ-2. Инфицирование ВПГ-2, как правило, приводит к более серьезным последствиям, чем инфицирование ВПГ-1 [7].

В многочисленных популяционных исследованиях показано, что уровень заболеваемости генитальным герпесом увеличивается с возрастом: единичные случаи выявляются в группе больных в возрасте 0—14 лет; самая высокая заболеваемость регистрируется в возрастной группе 20—29 лет; второй пик заболеваемости приходится на 35—40 лет. Основными факторами риска развития генитального герпеса являются большое количество половых партнеров на протяжении жизни, раннее начало половой жизни, гомосексуализм у мужчин, принадлежность к черной расе, женский пол и наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [2, 7, 8].

Эпидемиологические исследования указывают на значительное различие между распространенностью серопозитивности и собственно заболеваемостью генитальным герпесом, которая в странах Западной Европы превышает 80 случаев на 100 000 населения, а в США приближается к 200 случаям на 100 000 жителей. По данным американских исследователей, около 30 млн взрослых в США страдают рецидивирующим генитальным герпесом, и каждый год регистрируется еще примерно 500 тыс. новых случаев заболевания. Считается, что в развитых странах генитальным герпесом могут страдать 10—20% взрослого населения [7].

Обязательная регистрация генитального герпеса была введена в Российской Федерации в 1993 г.

Исходя из данных официальной статистики заболеваемость генитальным герпесом в Российской Федерации имеет стабильную тенденцию к увеличению. Так, за период 1994—2005 гг. число случаев возросло в 2,9 раза (с 7,4 до 21,7 на 100 000 на-

селения) [9, 10]. Женщины в возрасте от 18 до 39 лет являются группой риска, в которой заболеваемость генитальным герпесом составляет 135,7 случая на 100 000 населения данного пола и возраста. Кроме влияния на общее здоровье человека носительство ВПГ-2 значительно снижает качество жизни (включая возникающие психосексуальные расстройства, а в 10% случаев высокий уровень депрессии и суицидальные попытки) [11] и опосредованно негативно влияет на репродуктивную систему [12].

По данным первой глобальной оценки распространенности (общее количество случаев) и частоты (количество новых случаев), более чем 0,5 млрд людей в мире инфицированы ВПГ-2, который вызывает большинство случаев генитального герпеса и приблизительно 24 млн новых случаев за год [5] (табл. 1).

Оценить истинную распространенность генитального герпеса на основании клинических данных невозможно, учитывая его частое бессимптомное течение и большое число нераспознанных случаев заболевания. В связи с этим большее значение имеют результаты сероэпидемиологических исследований с использованием типоспецифических методов, позволяющих дифференцировать вирусы двух типов. К сожалению, крупномасштабные популяционные эпидемиологические исследования распространенности ВПГ в России в течение последних 10—15 лет не проводились.

Целью исследования явилось изучение распространенности ВПГ-1 и ВПГ-2 среди городского и сельского населения Сибири.

Материал и методы

Настоящая работа явилась факультативным фрагментом международных исследований: WHO MONICA (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и уровней их факторов риска) и НАРИЕЕ (Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: мультицентровое когортное исследование).

Таблица 1

Общее число носителей ВПГ-2 в мире в 2003 г., в миллионах (в скобках — их доля среди населения в %) [5]

Возраст	Женщины	Мужчины	Оба пола
15—19 лет	25,8 (9,0)	14,6 (4,8)	40,4 (6,9)
20—24 года	39,4 (15,1)	24,1 (8,8)	63,5 (11,9)
25—29 лет	46,5 (19,0)	30,5 (12,0)	77,1 (15,4)
30—34 года	51,5 (21,4)	36,1 (14,6)	87,6 (18,0)
35—39 лет	52,9 (23,8)	38,8 (17,1)	91,8 (20,3)
40—44 года	50,8 (25,9)	38,8 (19,4)	89,6 (22,6)
45—49 лет	47,9 (27,7)	37,8 (21,5)	85,6 (24,6)
Всего	314,8 (19,4)	220,7 (13,1)	535,5(16,2)

В работе представлены результаты многолетних эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах Сибири (Новосибирск, Республика Горный Алтай и Республика Тыва).

В Новосибирске исследование проведено в 1994 г. и в 2003—2005 гг. В случайных выборках взрослого населения в возрасте 25—64 лет. Репрезентативная выборка из изучаемой популяции формировалась по избирательным спискам с помощью персонального компьютера (статистическая программа SPSS 9.0) методом случайных чисел. Обследованы 211 человек в 1994 г. и 512 — в 2003—2005 гг. В 1999 г. получены образцы сыворотки крови у 104 школьников в возрасте 14—17 лет из двух случайно выбранных средних школ Новосибирска.

Кроме того, в рамках эпидемиологической программы «Изучение здоровья коренных народностей Сибири» в 1996—1998 гг. были обследованы коренные жители сельских регионов Восточной Сибири — Республики Тыва и Республики Горный Алтай (по два поселка в каждом регионе). Население этих поселков состоит из представителей монголоидной расы. Проводилось сплошное обследование жителей этих поселков в возрасте 25—64 лет — 100 человек в Тыве и 87 человек в Горном Алтае.

Всего в трех популяциях Сибири обследованы 1014 человек (47,4% мужчин и 52,6% женщин).

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для определения серологических маркеров брали образцы крови, путем центрифугирования получали сыворотку крови, транспортирование и хранение образцов сыворотки крови осуществляли при -20°C . Все образцы хранили в морозильной камере при температуре от -30 до -70°C до момента тестирования без промежуточного размораживания. В полученных образцах сыворотки крови определяли иммуноглобулины класса G к ВПГ-1 и ВПГ-2 при помощи иммуноферментного анализа (тест-системы «ВектоВПГ-IgG», «ВектоВПГ-2-IgG» производства «ЗАО Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Иммуноферментный анализ проводили согласно инструкциям, прилагаемым к наборам.

Статистическую обработку осуществляли с применением программы SPSS 9.0. Достоверность различий оценивали по критерию χ^2 и точному тесту Фишера. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Общая распространенность антител к ВПГ-1 у взрослых не различалась между обследованными популяциями и в целом составила 99,4%. Таким образом, инфицированы этим вирусом были практически все взрослые жители обследованных регионов.

Частота выявления антител к ВПГ-1 в популяции подростков 14—17 лет в Новосибирске была существенно ниже (78,8%), чем у взрослых (99,2%; $p < 0,05$). В этой группе антитела к ВПГ-2 обнаружены только у 1,0%, что, вероятно, свидетельствует об отсутствии половой жизни либо об использовании средств барьерной контрацепции. Для сравнения, в США распространенность антител к ВПГ-1 составляет 53,1% у юношей-подростков и 49,4% у девушек-подростков, антитела к ВПГ-2 выявляются у 15% девушек и 12% юношей. В странах Западной Европы отмечены более низкие показатели: так, в Швеции распространенность антител к ВПГ-2 у старшеклассниц составляет 1%, а в Испании у 14—17-летних подростков — 5% [13]. Высокая частота инфицирования ВПГ-1 у подростков Новосибирска также может вносить свой вклад в снижение риска заражения ВПГ-2 в результате перекрестного иммунитета [5].

Распространенность антител к ВПГ-2 у взрослого населения Новосибирска в целом за 1994—2005 гг. составила 21,1%, причем у женщин она была выше в сравнении с мужчинами (26,3 и 17,0% соответственно; $p < 0,05$). Данные, касающиеся пола и возраста респондентов, а также периода проведения исследования и географического региона, представлены в таблице 2. Распространенность антител к ВПГ-2 в двух популяциях коренного населения Тывы и Горного Алтая не различалась по половозрастной структуре и в целом оказалась равной 20,2%, при этом достоверное различие между женщинами и мужчинами сохранялось (23,5 и 7,9% соответственно; $p = 0,03$).

При анализе возрастных характеристик обследованных оказалось, что общая частота выявления антител к ВПГ-2 увеличивалась пропорционально возрасту (рис. 1).

Десятилетний мониторинг частоты выявления антител к ВПГ-2 во взрослой популяции Новосибирска свидетельствует о некотором снижении инфицированности во всех половозрастных группах в период с 1994 по 2004 г.

Таким образом, в представленной работе в условиях многолетнего эпидемиологического исследования с 1994 по 2005 г. при помощи иммуноферментного анализа оценена распространенность антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 в неорганизованной популяции.

Эпидемиологические исследования позволяют получить ценную информацию о распространенности ВПГ и заболеваемости герпетической инфекцией в общей популяции и среди выборочных групп населения. Благодаря этим наблюдениям можно выявить факторы риска развития инфекции, а также оценить возможность проведения профилактических мероприятий. Кроме того, сопоставление данных, полученных в разных регионах мира, позволяет провести анализ социальных, экономических, этнических и других различий.

Таблица 2

Частота (%) выявления антител к ВПГ-2 среди населения Новосибирска и сельских регионов Республик Тыва и Горный Алтай

Регион	Год (число обследованных)	Пол	Возраст					Всего по полу	В целом
			14—17 лет	25—34 года	35—44 года	45—54 года	55—64 года		
Новосибирск	1994 г. (n = 211)	Мужской		9,7	16,7	18,7	24,1	16,0	21,8
		Женский		17,8	20,0	29,2	37,5		
Новосибирск	1999 г. (n = 104)	Мужской	0						1,0
		Женский	1,8						
Новосибирск	2003—2005 гг. (n = 512)	Мужской			12,9	15,2	19,4	18,3	21,1
		Женский			18,5	23,0	29,6		
Алтай и Тыва	1996—1998 гг. (n = 187)	Мужской		3,8	6,7	16,7	25,0	7,9	20,2
		Женский		23,3	25,7	33,3	28,2		

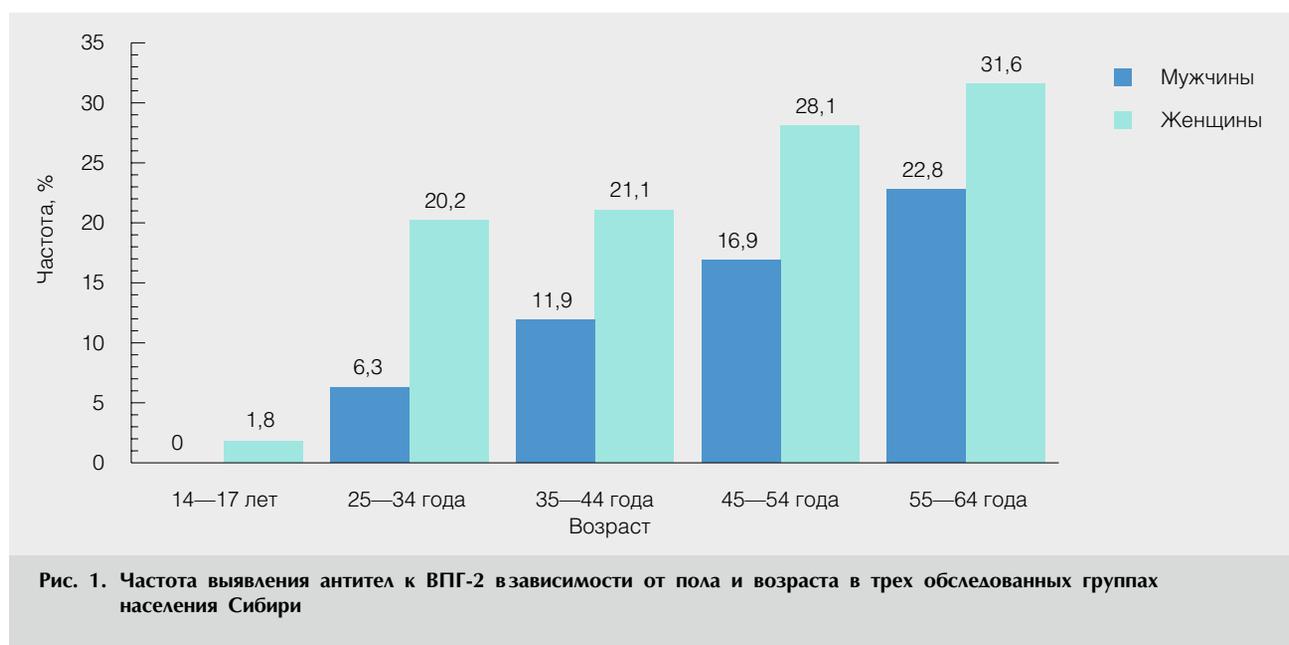


Рис. 1. Частота выявления антител к ВПГ-2 в зависимости от пола и возраста в трех обследованных группах населения Сибири

Среди населения развитых стран распространенность ВПГ-2 наиболее высока в США и Скандинавских странах, ниже в Центральной Европе и минимальна в Италии и Испании (рис. 2).

Значительно более высокие показатели выявлены в группах высокого риска — как правило, более 50%, достигая максимума (80—86%) у пациентов клиник, занимающихся лечением и профилактикой ИППП [8].

Распространенность ВПГ-2 среди взрослого населения в африканских странах колеблется от 30 до 80% у женщин и от 10 до 50% у мужчин. В Центральной и Южной Америке при обследовании женщин антитела к ВПГ-2 выявлены у 20—40%. Частота выявления ВПГ-2 в развивающихся странах Азии несколько ниже — 10—30%. Наиболее высокие показатели инфицированности ВПГ-2

отмечены у ВИЧ-положительных лиц, что отражает общий путь передачи и взаимовлияние обеих инфекций [7].

Полученные в представленном исследовании данные о распространенности антител к ВПГ-2 у населения Сибири соответствуют таковым в США и Скандинавских странах. Эти показатели выше, чем в других европейских странах, и значительно ниже, чем в развивающихся странах. Не обнаружено существенных различий в частоте выявления антител к ВПГ-2 в разных географических регионах (Западная и Восточная Сибирь), этнических группах (европеоиды и монголоиды), а также в зависимости от уровня урбанизации (промышленный мегаполис или отдаленный поселок). Это свидетельствует об универсальности распространения инфекции в Сибири. В качестве сравнения следует отметить

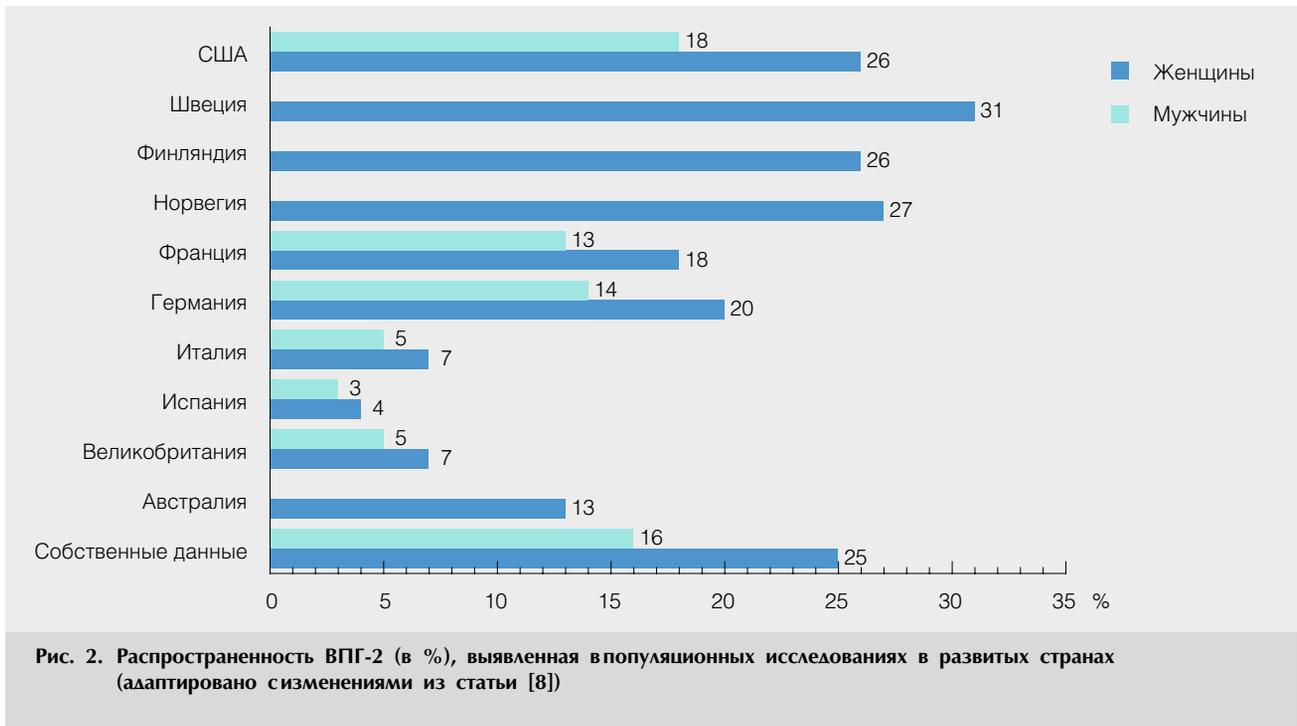


Рис. 2. Распространенность ВПГ-2 (в %), выявленная в популяционных исследованиях в развитых странах (адаптировано с изменениями из статьи [8])

почти трехкратное превышение распространенности антител к ВПГ-2 у чернокожего населения США (45,9%) по сравнению с представителями белой расы (17,6%) [14].

В разных популяциях Сибири инфицированность ВПГ-2 женщин оказалась в 1,5—3 раза чаще, чем мужчин. Практически во всех исследованиях, проведенных в мире, выявлена большая распространенность ВПГ-2 у женщин по сравнению с мужчинами. Одной из основных причин такого различия считается большая поверхность слизистой половых органов у женщин, что значительно увеличивает вероятность инокуляции вируса [7]. Кроме того, у мужчин чаще возникают рецидивы, клинические проявления которых менее выражены, чем у женщин; последнее не мешает им вступать в половые контакты, что способствует заражению женщин в наиболее контагиозный период [7]. Возможно, что молодые женщины чаще имеют половые контакты с более взрослыми мужчинами, частота инфицирования которых выше, чем молодых мужчин. И, наконец, вероятность передачи вируса от мужчины женщине шестикратно превышает риск заражения мужчины от женщины [7].

Длительные проспективные исследования указывают на увеличение заболеваемости инфекцией, вызванной ВПГ-2, в последние десятилетия. Частота обращения к врачам по поводу генитальной герпесвирусной инфекции увеличилась в США с 20 тыс. в год в 60-е годы прошлого века до 150 тыс. в год в 90-е годы XX века. Серологические данные подтверждают эти показатели: распространен-

ность инфекции среди населения США возросла на треть — с 16,4% в 1976 г. до 21,8% в 1994 г. Еще более выраженное увеличение распространенности отмечено в Швеции, где зараженность беременных увеличилась с 19% в 1969 г. до 33% в 1989 г. В качестве возможных причин этого могут быть изменение сексуального поведения или высокий уровень миграции из регионов с высокой распространенностью ВПГ-2 [15]. В нашем исследовании отмечалось некоторое снижение распространенности ВПГ-2 в течение 10-летнего периода в разных возрастных группах, однако в целом существенной динамики не выявлено.

Важным выводом популяционных исследований является то, что лишь 10—20% серопозитивных лиц сообщают о «перенесенном когда-то» генитальном герпесе. У остальных инфицирование ВПГ-2 протекает бессимптомно: они являются только носителями. Часть этих лиц могут ощущать различные симптомы заболевания, например зуд, жжение или выделения из половых органов, но не считать это заболеванием, не обращаться к врачу, не лечиться, не заботиться о предохранении партнера и служить резервуаром инфекции в популяции.

Безусловно, главным фактором, определяющим инфицирование ВПГ-2, является половое поведение, однако далеко не во всех исследованиях получены доказательства, что рискованное поведение (ИППП в анамнезе, большое число половых партнеров в течение жизни, раннее начало половой жизни, недостаточное использование презервативов) связано с ВПГ-2.

Высокая распространенность инфицирования населения ВПГ-2 требует широкого внедрения программ профилактики и лечения этой инфекции.

Лечение больных генитальным герпесом, вызванным ВПГ-2, особенно хронических рецидивирующих форм, представляет значительные методические и практические трудности. Это объясняется пожизненной персистенцией ВПГ в организме, развитием иммунодефицитного состояния, обусловленного недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма.

Несомненно, препаратами первого выбора для лечения острых и рецидивирующих форм простого герпеса являются ациклические нуклеозиды. Это группа лекарственных средств, блокирующих размножение ВПГ 1-го и 2-го типов. Нуклеозиды целенаправленно воздействуют на процесс размножения вируса, проникая только в пораженную клетку и не затрагивая здоровую. Благодаря высокому сродству по химической структуре с естественными компонентами клетки, которые вирус использует для воспроизведения, ациклические нуклеозиды встраиваются в ДНК вируса, нарушая тем самым процесс его репликации.

Наиболее изученным с точки зрения доказательной медицины и широко применяемым препаратом этой группы является Валтрекс (валацикловир) — ациклический нуклеозид второго поколения, который представляет собой L-валиновый эфир ацикловира. Препарат гарантирует высокий уровень всасывания ацикловира из желудочно-кишечного тракта при пероральном применении, повышает его биодоступность в 4—5 раз, благодаря чему Валтрекс обеспечивает высокую приверженность пациентов терапии, и при доказанной высокой эффективности обладает хорошим профилем безопасности и переносимости.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что ВПГ-1 инфицировано практически 100% обследованного взрослого населения Сибири, причем среди старшеклассников этот показатель составляет примерно 80%. Распространенность антител к ВПГ-2 среди обследованных подростков 14—17 лет невысокая (1%), однако во взрослой популяции составляет уже 20%.

Основными особенностями инфицирования ВПГ-2 являются большая частота поражения женщин по сравнению с мужчинами, увеличение частоты выявления антител с возрастом и отсутствие различий между разными географическими регионами (Западная и Восточная Сибирь), этническими группами (европеоиды и монголоиды) и уровнем урбанизации (промышленный мегаполис или небольшой

поселок). В целом показатели распространенности антител к ВПГ-2 в Сибири существенно не отличаются от таковых в странах Северной и Центральной Европы и США.

Авторы выражают глубокую признательность сотрудникам НИИ терапии СО РАМН акад. РАМН Ю.П. Никитину, чл.-корр. РАМН М.И. Воеводе, проф. С.К. Малютиной, д.м.н. Д.В. Денисовой за организацию популяционных исследований, а также за помощь и содействие в проведении данного исследования ректору Новосибирского государственного медицинского университета И.О. Маринкину, проф. А.В. Фидиркину (Новосибирск) и проф. R. Patel (Великобритания). Исследование НАРИЕЕ было поддержано грантами фонда Wellcome Trust (064947/Z/01/Z и 081081/Z/06/Z), MacArthur Foundation и Национального института возраста США (1R01 AG23522-01).

Литература

1. Griffiths P.D., Volpi A. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 5th Annual Meeting. International Herpes Management Forum, 1997.
2. Beauman J.G. Genital herpes: a review. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1527—1534.
3. Whitley R.J., Meheus A. The public health significance of genital herpes. IHMF 1998.
4. Patrick D. Managing genital herpes: a primary care toolkit. PAR-EXEL MMS Europe Ltd 2004.
5. Looker K.J., Garnett G.P., Schmid G.P. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 805—812.
6. Исакова В.А., Аспеля Ю.В. (редакторы). Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза. Новгород, СПб.: НовГУ — НИИ гриппа РАМН, 1999; 150.
7. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes* 2004; 11 (Suppl. 1): 24A—35A.
8. Malkin J.E., Morand P., Malvy D. et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 201—203.
9. Семенова Т.Б., Губанова Е.И., Яцуха М.В., Рыбакова Е.Ю. Эпидемиологические аспекты генитального герпеса. Анализ заболеваемости генитальным герпесом в Российской Федерации и в Москве за период с 1994 по 1998 г. ИППП 2000; 6: 26—30.
10. Иванова М.А. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации: 2002—2004 гг. *Клин. дерматол. венерол.* 2005; 4: 9—12.
11. Patel A.R., Romanelli P., Roberts B., Kirsner R.S. Herpes simplex virus: a histopathologic study of the depth of herpetic wounds. *Int J Dermatol* 2009; 48: 4836—4840.
12. Марченко Л.А., Лушкова И.П. Генитальный герпес: новые грани проблемы. *Пробл. репрод.* 2006; 11 (3): 15—19.
13. Auslander B.A., Biro F.M., Rosenthal S.L. Genital herpes in adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 24—30.
14. Fleming D.T., McQuillan G.M., Johnson R.E. et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997; 337: 1105—1111.
15. Malkin J.E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes* 2004; 11 (Suppl. 1): 2A—23A.

Статья публикуется при поддержке компании «ЗАО ГласкоСмитКляйн Трейдинг». Мнение автора может не совпадать с мнением компании.



значительно снижает продолжительность боли при опоясывающем герпесе¹

Показан к применению: лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес. Лечение опоясывающего герпеса. Вальтрекс способен прервать образование порывчатых на коже и слизистых оболочках, если его принять при появлении первых симптомов рецидива простого герпеса. Вальтрекс ускоряет исчезновение боли, уменьшает ее продолжительность и процент больных с болью, вызванной опоясывающим герпесом, включая острую и постгерпетическую невралгию. Фармакодинамика: Вальцикловир, L-валиновый эфир ацикловира, ациклического аналога гуанинового нуклеотида. Под воздействием вальцикловиртрифосфата в организме человека быстро и полностью превращается в ацикловир и валлици. Ацикловир обладает *in vitro* специфической ингибирующей активностью в отношении вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вируса варицеллы-зостер (ВЗВ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму (ацикловиртрифосфат). Первая стадия фосфорилирования требует активности вирусных ферментов. Для ВПГ, ВЗВ и ВЭБ таким ферментом является вирусная тимидинкиназа, которая присутствует в пораженных вирусом клетках. Это в определенной степени объясняет селективность препарата. Процесс фосфорилирования ацикловира завершается клеточными киназами. Ацикловиртрифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и встраивается в вирусную ДНК, что приводит к разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса. Противопоказания: Вальтрекс противопоказан больным с гиперчувствительностью к вальцикловиру, ацикловиру и любому вспомогательному ингредиенту, входящему в состав препарата. Способ применения: При лечении инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, Вальтрекс назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки. В качестве альтернативы для лечения рецидивов герпеса эффективно назначение Вальтрекса в дозе 2 г дважды в день в течение 1 дня. В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. При лечении опоясывающего герпеса Вальтрекс назначается в дозе 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. При рецидивах вируса простого герпеса идеальным считается назначение Вальтрекса в продуманном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания. Дозу Вальтрекса рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек. Побочные эффекты: Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, дискомфорт в животе. Со стороны крови: редкие случаи тромбоцитопении. Со стороны кожи: различные высыпания на коже, включая крапивницу, фоточувствительность, зуд. Со стороны почек: редко нарушается функция почек. Со стороны печени: редко наблюдается обратимое нарушение функциональных печеночных тестов, которое иногда расценивают как проявление гепатита. Неврологические: головная боль, усталость. Особые указания: Супрессивная терапия Вальтрексом снижает риск передачи генитального герпеса, но не исключает его полностью и не приводит к полному излечению. Терапия Вальтрексом рекомендуется в сочетании с безопасным сексом. Состав: Каждая таблетка Вальтрекса содержит 500 мг вальцикловира в виде гидрохлорида. Вальтрекс является противовирусным средством. Форма выпуска: Таблетки 500 мг, в упаковке 10 и 42 таблетки. Препарат отпускается по рецепту врача. Регистрационный номер: N013441/01

Valaciclovir Compared with Acyclovir for Improved Therapy for Herpes Zoster in Immunocompetent Adults. Boulter K R, Friedman D J, Forstman C. et al. Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 1995, 39 (7): 1546-53.

Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по применению.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ТлаксОмниГлобал ТрейдИнг" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корпус 3, 5-й этаж. Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 00, факс (495) 777 89 01.

Дата выпуска рекламного материала: апрель 2010



СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА У БОЛЬНОГО СИФИЛИСОМ

А.А. КУБАНОВ, Г.Л. КАТУНИН, Н.В. КИТАЕВА, О.Р. КАТУНИНА, С.В. РОТАНОВ, Т.В. НЕСТЕРОВА

Specific lesion of the knee joint in a patient with syphilis

A.A. KUBANOV, G.L. KATUNIN, N.V. KITAYEVA, O.R. KATUNINA, S.V. ROTANOV, T.V. NESTEROVA

Об авторах:

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

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

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

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

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

Т.В. Нестерова — младший научный сотрудник отделения сифилидологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

Представлено наблюдение редкой формы позднего сифилиса — сифилитического артрита. Показаны возможности применения метода полимеразной цепной реакции в диагностике поздних форм сифилитической инфекции.

Ключевые слова: поздний сифилис, сифилитический артрит, ПЦР.

The article presents a case of a rare form of late syphilitic arthritis. It also describes the potential of using the polymerase chain reaction method in the diagnostics of late forms of the syphilitic infection.

Key words: late syphilis, syphilitic arthritis, PCR.

По данным официальной статистической отчетности, постэпидемический период сифилитической инфекции характеризуется значительным увеличением регистрации поздних форм заболевания, в том числе с поражением нервной системы, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата [1—4].

Поражения суставов при сифилисе встречаются очень редко. В отечественной литературе начала XX века имеются немногочисленные наблюдения больных, страдавших специфическими артритами [5], а за последние 30 лет не описано ни одного случая изолированного сифилитического поражения суставов.

При сифилитическом артрите наиболее часто поражаются крупные суставы — коленные, плечевые, локтевые и голеностопные [5—7]. Клинически различают две формы сифилитических артритов: первично-синовиальные (поражение синовиальной оболочки суставной сумки) и первично-костные (поражение костей и хрящей сустава). Первично-синовиальные артриты бывают острыми и хроническими. К острым формам относят так называемые

реактивные артриты, возникающие в результате вовлечения в патологический процесс расположенного близко к суставу (в эпифизе или метафизе) гумозного инфильтрата. Однако чаще наблюдаются хронические синовиальные артриты (синовиты Клетона). Считается, что они возникают вследствие активизации инфекции, находящейся в суставе в латентном состоянии. Начинаются такие артриты с поражения синовиальной оболочки, в дальнейшем в патологический процесс вовлекаются хрящ и кости сустава, что приводит к деформирующим артритах. Клинически при этих артритах на первый план выступают боли, обычно усиливающиеся в ночное время, и связанные с ними нарушения функции сустава. Наблюдается шаровидная припухлость сустава вследствие появления внутрисуставного выпота, контуры сустава сглаживаются, кожа над пораженным суставом становится отечной, иногда покрасневшей.

Первично-костные артриты (остеоартриты) возникают вследствие гумозных поражений суставных концов костей (гумозные эпифизиты), что приводит к деформации сустава. Клинически отмечается боль, в затяжных случаях боль незначительная или отсутствует, кожа над суставом отечная, имеет нормальный или бледный вид, отмеча-

ется прогрессирующее увеличение объема сустава в связи с утолщением суставной сумки, скоплением внутрисуставной жидкости и неправильным положением костей по отношению друг к другу. При первично-костных артритах в процесс вовлекаются кости, поэтому рентгенологически в эпифизах можно определить круглые сотовидные дефекты с маловыраженной склеротической реакцией по периферии.

Необходимо отметить, что даже в тяжело протекающих случаях сифилитического артрита характерно несоответствие между степенью изменений сустава, в том числе выявляемых на рентгенограмме, и незначительным нарушением его функции, а также удовлетворительным общим состоянием больного.

Однако в ряде случаев дифференцировать первично-синовиальные и первично-костные артриты довольно сложно. Каждая из этих форм может протекать с преимущественным поражением синовиальной оболочки или костей, что особенно часто наблюдается при поздних формах с одновременным вовлечением в патологический процесс синовиальной оболочки, костей и хряща сустава.

Приводим собственное наблюдение больного сифилитическим артритом.

Больной П., 33 лет, обратился в ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий» для уточнения диагноза и определения тактики лечения в связи с положительным результатом теста на сифилис (RPR позитивный титр 1:64; тест проведен в Научно-исследовательском институте ревматологии РАМН).

Пациент предъявлял жалобы на болезненность, деформацию и увеличение объема левого коленного сустава.

Из анамнеза выяснено, что в 1999 г. пациент получал специфическое лечение по поводу вторичного сифилиса бензатин-бензилпенициллином G. Документальные сведения о проведении лечения и последующего клинико-серологического контроля не предоставил.

Вышеуказанные жалобы появились в августе 2008 г., когда возникла незначительная припухлость и ограничение в движении левого коленного сустава, появились периодические боли стреляющего характера в области данного сустава, а также суставов стопы. В мае — июне 2009 г. пациент отметил увеличение отека и более выраженное ограничение в движении (сгибании) левого коленного сустава, в связи с чем был вынужден обратиться за консультацией к травматологу в районную поликлинику. При обследовании в июне 2009 г. перед проведением диагностической артроскопии были получены положительные результаты тестов на сифилис, по поводу чего в июле 2009 г. в кожно-венерологическом диспансере по месту жительства получил лечение цефтриаксоном (Лендацин, ЛЕК

d.d., Словения) по 500 г, внутримышечно, 1 раз в сутки, № 20. Больному неоднократно проводилась пункция сустава с удалением синовиальной жидкости, при исследовании которой рост микрофлоры не был выявлен. В октябре 2009 г. пациент обратился в Институт ревматологии РАМН, где по поводу диагноза: «Синовит левого коленного сустава, остеонекроз внутренних мышц большеберцовой и бедренной костей» получал лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и цефотаксимом без какого-либо эффекта.

Семейное положение: женат в течение 2 лет, внебрачные половые контакты отрицает. Жена неоднократно обследована — данных о наличии сифилитической инфекции нет.

Общее состояние удовлетворительное. При осмотре пациента специфических высыпаний на коже и видимых слизистых оболочках не выявлено. Лимфатические узлы не увеличены. Левый коленный сустав увеличен в объеме за счет отека окружающих мягких тканей, отмечается болезненность и нарушение его функции в виде незначительного ограничения движения. Кожа над пораженным суставом не изменена (рис. 1).

При исследовании сыворотки крови на сифилис получены следующие результаты: RPR 4+ титр 1:64 (с набором реагентов «Люис RPR тест» ООО «Ниармедик Плюс», Москва), РПГА 4+ титр 1:2560 (с набором реагентов «Сифилис РПГА-тест» ЗАО «ЭКОлаб», Московская область, Электрогорск), ИФА положительный КП=4,100 (с набором реагентов «Рекомбест антипаллидум — суммарные антитела», ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).



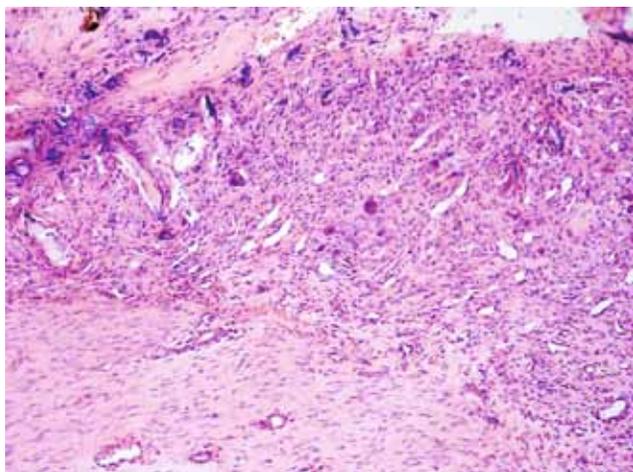
Рис. 1. Клиническая картина сифилитического артрита левого коленного сустава до лечения. Сустав деформирован, увеличен в объеме вследствие внутрисуставного выпота и отека околоуставных тканей

При исследовании синовиальной жидкости в ПЦР обнаружена ДНК *Tr. pallidum* («Амплисенс *Tr. pallidum* — 237/ВКО — 668», ФГУ ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва).

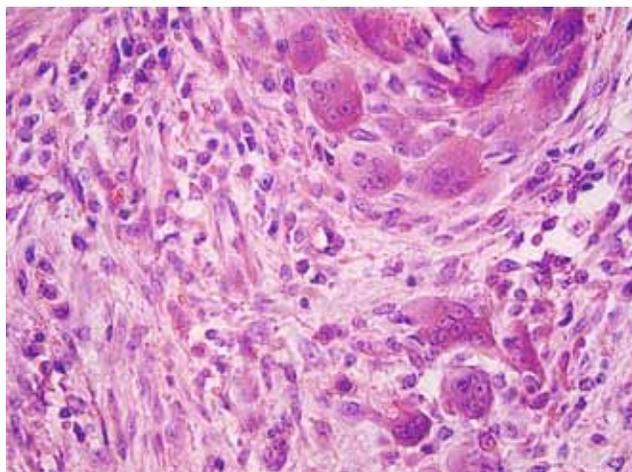
При гистологическом исследовании синовиальной оболочки наблюдается выраженная гранулемоподобная инфильтрация полиморфно-клеточного характера (гистиоциты, макрофаги, эпителиоидные клетки, лимфоциты и плазматические клетки). В отдельных местах обнаруживаются очаги некроза, вокруг которых группируются гигантские многоядерные клетки. По периферии этих очагов отмечается формирование грубоволокнистой соединительной ткани. В прилегающих участках синовиальной оболочки отмечается выраженный ангиоматоз с фор-

мированием грануляционной ткани, полнокровием капилляров. В отдельных препаратах видны крупные фрагменты некротизированной ткани (рис. 2). Заключение: выявленные изменения не позволяют исключить специфического синовита.

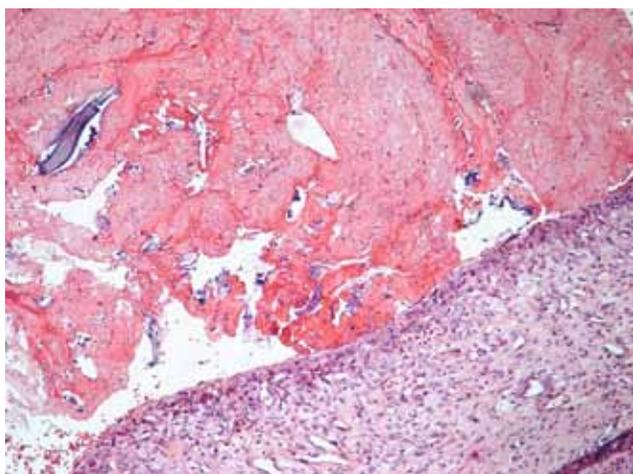
При обследовании в Институте ревматологии РАМН антитела к вирусам гепатита С и ВИЧ-1,2, а также антигены HBsAg не обнаружены. В общем анализе крови отмечаются незначительное повышение количества лейкоцитов до $9,5 \cdot 10^9$ /л (норма до $9,0 \cdot 10^9$ /л) и увеличение СОЭ до 15 мм/ч (норма до 10 мм/ч). В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи патологии не выявлено; ЭКГ — патологических изменений не обнаружено. При рентгенографическом исследовании левого коленного



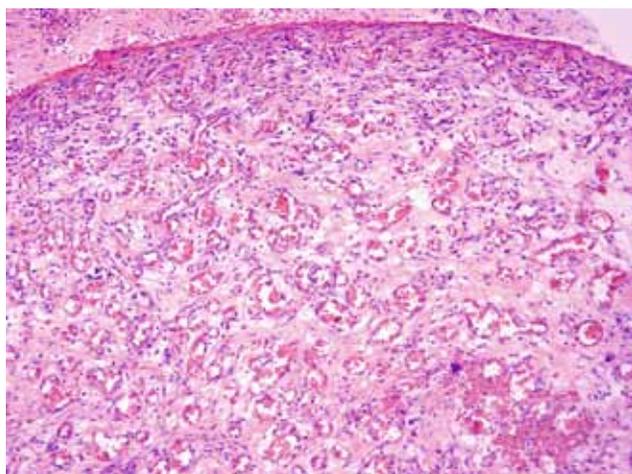
а



б



в



г

Рис. 2. Патоморфологические изменения в синовиальной оболочке коленного сустава. Окраска гематоксилином и эозином. а — гранулема, по периферии которой формируется участок фиброза. $\times 100$; б — гигантские многоядерные клетки в составе гранулемы. $\times 400$; в — очаги некроза. $\times 100$; г — ангиоматоз с формированием грануляционной ткани, полнокровием капилляров. $\times 100$

сустава выявлены хондроматоз, синовит, а также остеонекроз медиального мыщелка левой большеберцовой кости (рис. 3). При магнитно-резонансной томографии пораженного сустава обнаружены разрыв тела латерального мениска, синовит; отложения фибрина, что указывает на септический характер воспаления.

На основании данных анамнеза, осмотра и результатов лабораторного обследования (обнаружение ДНК *Tr. pallidum*, данные серологического, патоморфологического, инструментальных методов исследования) пациенту был поставлен диагноз в соответствии с МКБ-10: А52.7 «Другие симптомы позднего сифилиса: поздний сифилитический артрит» и проведено лечение цефтриаксоном (Роцефин, Ф. Хоффманн — Ля Рош Лтд., Швейцария) по 1 г, внутримышечно, 1 раз в сутки, № 20, через 14 дней — второй курс № 10 [8]. При наблюдении пациента в динамике после лечения отмечено умень-

шение болезненности пораженного сустава и отека околоуставных тканей (рис. 4).

При первом контрольном исследовании сыворотки крови больного через 3 мес. после окончания лечения установлено снижение титра антител к *Tr. pallidum* в 4 раза: RPR 4+ титр 1:16 (с набором реагентов «Люис RPR тест» ООО «Ниармедик Плюс», Москва), что свидетельствовало об эффективности проведенного лечения.

Приведенное клиническое наблюдение показывает, что последствием прошедшей эпидемии сифилитической инфекции может быть появление достаточно редких форм позднего сифилиса, таких как сифилитический артрит. Случаи специфического поражения суставов в силу их клинического сходства с артритами иной этиологии могут длительное время оставаться нераспознанными и требуют со стороны специалистов смежных профессий более пристального внимания и своевременной диагностики.



Рис. 3. Рентгенограмма левого коленного сустава: хондроматоз, синовит, остеонекроз медиального мыщелка левой большеберцовой кости



Рис. 4. Вид левого коленного сустава после лечения: отмечается уменьшение отека околоуставных мягких тканей, деформация сустава сохраняется

Литература

1. Какорина Е.П., Кубанова А.А., Гречко А.В. и др. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2002—2003 гг. (Статистические материалы). М.: ДЭКС-ПРЕСС, 2005.
2. Хальфин Р.А., Кубанова А.А., Михайлова Ю.В. и др. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2004—2005 гг. (Статистические материалы). М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2006.
3. Хальфин Р.А., Кубанова А.А., Михайлова Ю.В. и др. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2005—2006 гг. (Статистические материалы). М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 2007.
4. Кривонос О.В., Михайлова Л.А., Михайлова Ю.В. и др. Заболеваемость, ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений в 2008 г. (Статистические материалы). М.: Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации; Департамент развития медицинской помощи и организации здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации; ФГУ «ЦНИИОИЗ» Росздрава, 2009.
5. Коган-Ясный В.М., Плетнев Д.Д. Висцеральный сифилис. Ленинград: Практическая медицина, 1930.
6. Шапошников О.К. Венерические болезни: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1991.
7. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни, том 2. М.: Медицина, 1999.
8. Кубанова А.А. (ред.). Дерматовенерология, 2008 (Клинические рекомендации). М.: ДЭКС-ПРЕСС, 2008; 368.

СОВРЕМЕННЫЕ СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ

А.В. САМЦОВ

Current drugs for treatment of acne vulgaris

A.V. SAMTSOV

Об авторе:

А.В. Самцов — начальник кафедры кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, д.м.н., профессор

Приведены данные об эффективности и побочном действии современных средств лечения акне. Обращено особое внимание на проблему резистентности, развивающейся при применении антибиотиков. Описаны современные подходы к ее уменьшению у больных акне. Перечислены основные используемые в настоящее время гормональные препараты с учетом их эффективности и нежелательных явлений. Представлен современный алгоритм оценки возможных побочных эффектов применения изотретиноина и мерах их профилактики, сообщается о новой форме изотретиноина с экстрабиодоступностью — акнекутана. Обсуждены особенности применения наружных средств.

Ключевые слова: акне, системная терапия, наружная терапия.

The author provides data about the efficacy and side effects of current drugs for treatment of acne. He pays special attention to the problem of developing resistance in case of application of antibiotics. The article describes current approaches to the reduction of this problem in patients with acne. It lists main currently available hormone drugs taking into account their efficacy and side effects. The article presents a current algorithm for evaluating possible side effects of application of isotretinoin and measures of their prevention, and describes a new form of isotretinoin with extra bioavailability — Acnecutan. It also discusses characteristics of external drugs.

Key words: acne, systemic therapy, external therapy.

Лечение акне проводится в зависимости от степени тяжести заболевания и включает системную и наружную терапию. При определении степени тяжести дерматоза учитываются следующие критерии: распространенность, глубина процесса, количество элементов, влияние на психоэмоциональную сферу, формирование рубцов. Наиболее часто выделяют легкую, среднюю и тяжелую степень тяжести акне, однако в настоящее время консенсуса по классификации заболевания и оценке степени его тяжести нет [1, 2].

При легкой степени тяжести акне назначают только наружную терапию, при средней степени тяжести наружная терапия сочетается с системными средствами, при тяжелой степени акцент делается на системную терапию.

К основным системным средствам относятся антибактериальные и гормональные препараты, а также изотретиноин.

Для лечения акне средней и тяжелой степени тяжести применяют тетрациклин, эритромицин, доксициклин. Эти препараты оказывают бактериостатическое действие на *P. acnes* за счет ингибирования синтеза бактериальных белков.

Доксициклин эффективнее тетрациклина. Показания к применению эритромицина ограничены, его назначают в тех случаях, когда противопоказан тетрациклин, способный вызывать изменения костей и зубов (беременность, дети до 8 лет).

Триметоприм и котримоксазол применяют в случаях неэффективности антибиотиков.

Побочные эффекты при лечении антибиотиками наблюдаются редко, однако основной проблемой при их назначении становится резистентность, частота регистрации которой увеличивается с каждым годом. Она встречается при лечении всеми антибиотиками, но наиболее часто при применении эритромицина. Высокие показатели резистентности связаны в основном с самостоятельным использованием пациентами антибиотиков [2—4].

Для уменьшения антибиотикорезистентности необходимо соблюдать следующие принципы лечения больных акне: длительность применения антибиотиков не должна превышать 6—12 нед.; между курсами лечения антибиотиками целесообразно использование бензоилпероксида в течение 5—7 дней; следует избегать совместного назначения пероральных и топических антибиотиков без сочетания с лечением бензоилпероксидом, а также применения антибиотиков в качестве монотерапии и поддерживающей терапии акне [2, 4, 5].

Начальная доза тетрациклина обычно составляет 1 г в сутки (доксициклин — 100 мг/сут.), дозу де-

лят на 2 или 4 приема, принимают препараты за 1 ч. до еды. При такой дозировке рецидивы высыпаний редки. При улучшении течения заболевания через 1 или 2 мес. дозу тетрациклина уменьшают до 500 мг в сутки и продолжают лечение в течение 1—2 мес.

При лечении тяжелой формы акне могут потребоваться более высокие дозы препаратов: 1,5—2 г тетрациклина, 150—200 мг доксициклина в сутки (в несколько приемов). Рекомендуемая продолжительность курса составляет минимум 6 мес. Хороший клинический эффект достигается у 40% больных в течение первых 2 мес., у 60% — за 4 мес. И у 80—90% — за 6 мес. При среднетяжелой форме улучшение часто наблюдается уже спустя 1—2 нед. Начальная доза препаратов может быть снижена после получения положительного эффекта. Лечение следует по возможности проводить в осенне-зимний период и прервать (перейти на наружную терапию) летом. Если возникнет необходимость, курс можно повторить следующей осенью и зимой. Если есть показания к проведению терапии летом, то следует предупредить пациентов о необходимости избегать пребывания на солнце и не назначать доксициклин.

Доксициклин применяют в дозе 100—200 мг в сутки, а после улучшения клинической картины — 50 мг в сутки, однако некоторые авторы считают, что в уменьшении дозы нет необходимости и по достижении эффекта препарат отменяют.

Хорошие результаты антибиотикотерапии достигаются, как правило, через 3—6 мес. Однако после отмены препаратов могут быстро возникать рецидивы, даже при проведении поддерживающей терапии. В этих случаях требуется проведение повторных курсов лечения [2, 3].

При неэффективности стандартных методов лечения акне у женщин назначают гормональные препараты. Их эффективность объясняется тем, что одной из причин развития акне является изменение гормонального статуса, который у женщин, в отличие от мужчин, можно скорректировать (после консультации гинеколога-эндокринолога) назначением антиандрогенов или комбинированных оральных контрацептивов.

В настоящее время гормональная терапия является эффективным методом лечения и показана женщинам с выраженной себореей, андрогенетической алопецией, САНА-синдромом (seborrhea acne hirsutism alopecia), поздним началом акне (acne tarda) и с гиперандрогенизмом овариального или надпочечникового происхождения.

С этой целью применяются антиандрогены и средства, блокирующие продукцию овариальных андрогенов и андрогенов надпочечникового происхождения.

Среди гормональных препаратов наиболее известны оральные контрацептивы, содержащие эстроген, спиронолактон, ципротерона ацетат, флютамид, финастерид, оральные кортикостероиды.

Спиронолактон — антиандрогенный препарат, блокирующий в больших дозах андрогенные рецепторы. Дозы от 50 до 200 мг эффективны при лечении акне. Спиронолактон может вызывать гиперкалиемию, особенно при назначении больших доз и при наличии сопутствующей сердечной и почечной патологии. В редких случаях встречаются менструальные нарушения. Ципротерона ацетат в комбинации с этинил эстрадиолом также эффективен при лечении угрей у женщин, причем высокие дозы препарата более эффективны, чем низкие. Флютамид — нестероидный антиандроген, дает терапевтический эффект у больных акне, однако токсическое действие на печень ограничивает его применение. Убедительных доказательств эффективности финастерида, а также оральных кортикостероидных препаратов нет. По мнению экспертов, кортикостероидные препараты дают временное улучшение при тяжелых воспалительных акне [2, 5—7].

Изотретиноин является эффективным средством лечения акне, угнетающим функцию сальных желез и избыточную кератинизацию, а также оказывающим антибактериальное и противовоспалительное действие.

Этот препарат наиболее активно угнетает функцию сальных желез, нарушая дифференцировку себоцитов, а также нарушает сцепление фолликулярных кератиноцитов, препятствуя тем самым образованию микрокомедонов. Изотретиноин достаточно быстро нормализует фолликулярную кератинизацию, что приводит к уменьшению роста *P. acnes* и воспалительных явлений.

Основные показания для назначения изотретиноина:

- выраженная себорея и тяжелые формы акне;
- акне средней степени тяжести в случаях неэффективности традиционной терапии;
- склонность к заживлению акне с образованием рубцов;
- акне в сочетании с выраженными психоэмоциональными расстройствами, связанными с заболеванием.

Препарат является потенциальным тератогеном и дает побочные эффекты, в связи с чем перед его назначением и во время курса лечения необходимо проводить соответствующее обследование больных.

Описывают различные психоэмоциональные расстройства, наблюдающиеся во время лечения препаратом: депрессию, суицидальные настроения и суициды, однако связь этих состояний с приемом изотретиноина не установлена [2, 3, 8].

Препарат назначают в стандартной дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела, при этом кумулятивная доза должна быть в диапазоне от 120 до 150 мг/кг. Длительность лечения в зависимости от тяжести процесса и переносимости препарата составляет 16—24 нед.

Следует подчеркнуть, что изотретиноин дает побочные эффекты и противопоказан при беременности. Из побочных эффектов наиболее часто отмечаются хейлит, сухость кожи, шелушение, реже — алопеция, конъюнктивит, головная боль, артралгии и др.

В последние годы в связи с накопившимся во всем мире большим опытом по лечению изотретиноином изменились подходы к профилактике различных осложнений, развивающихся при его применении.

Перед началом лечения необходимо информирование пациентов о возможности развития побочных эффектов и способах их предупреждения. Следует обратить внимание на то, что коррекция разовой дозы изотретиноина уменьшает побочные эффекты, и при условии, что за период лечения пациент получит нужную кумулятивную дозу, эффективность терапии в таких случаях не ухудшается.

Накопившиеся данные позволили сформулировать следующие основные положения по безопасности изотретиноина:

- стандартный 20-недельный курс лечения изотретиноином акне средней и тяжелой степени тяжести обычно хорошо переносится и безопасен;
- возникающие часто побочные явления со стороны кожи и слизистых оболочек обратимы, хорошо поддаются терапии увлажняющими средствами и не требуют отмены препарата;
- побочные эффекты со стороны костно-мышечной системы развиваются редко;
- иногда наблюдаются небольшие отклонения лабораторных показателей, не требующие отмены препарата. При назначении изотретиноина следует определять исходные показатели функции печени и липидного обмена, а затем повторить указанные исследования через 2—4 нед.;
- период контрацепции после лечения составляет 1 мес. [2, 5, 8].

В настоящее время в России появился новый препарат акнекутан, представляющий собой лекарственную форму изотретиноина с экстрабиодоступностью. Установлено, что после однократного приема 8 мг акнекутана плазменный уровень действующего вещества аналогичен таковому при применении 10 мг препарата роаккутана. Соответственно после однократного или повторного приема внутрь 16 мг акнекутана плазменный уровень изотретиноина аналогичен таковому при применении 20 мг роаккутана. Акнекутан по сравнению с роаккутаном имеет более высокий показатель растворения действующего вещества (около 20%). Как следствие данного свойства количество растворенного препарата, доступного для всасывания в водной среде желудочно-кишечного тракта, повышается.

Это приводит к увеличению биодоступности изотретиноина, позволяет достичь эквивалентного плазменного уровня действующего вещества при более низкой дозе препарата.

Наружная терапия используется при любой степени тяжести заболевания. Терапевтический эффект современных наружных препаратов базируется на их влиянии почти на все патогенетические механизмы, лежащие в основе развития акне: фолликулярный гиперкератоз, увеличение количества *P. acnes* и воспаление. Однако наружные средства практически не влияют на повышенную продукцию кожного сала.

Наиболее широко для наружной терапии акне используются препараты, содержащие бензоилпероксид, топические ретиноиды, азелаиновую кислоту и антибиотики.

Бензоилпероксид оказывает бактерицидное действие, его часто применяют в комбинации с антибиотиками как топическими, так и системными. При лечении бензоилпероксидом не развивается бактериальная резистентность, поэтому его часто назначают больным, получавшим ранее лечение антибиотиками.

Топические ретиноиды устраняют блокирование волосяного фолликула, в связи с чем они показаны как при комедонах, так и при воспалительных угрях.

Эффективность топических антибиотиков доказана во многих исследованиях. Как эритромицин, так и клиндамицин эффективны при лечении угрей и хорошо переносятся. Уменьшение чувствительности *P. acnes* к этим антибиотикам ограничивает их применение в виде монотерапии. Топические антибиотики могут использоваться длительно при акне легкой и средней степени тяжести при сочетании с бензоилпероксидом и топическими ретиноидами. Комбинированное применение топических ретиноидов и топических антибиотиков более эффективно, чем монотерапия этими препаратами. Комбинация эритромицина или клиндамицина с бензоилпероксидом уменьшает бактериальную резистентность и повышает эффективность лечения.

Азелаиновая кислота обладает комедонолитическим и антибактериальными свойствами.

В нескольких исследованиях показана эффективность применения при угрях салициловой кислоты, оказывающей комедонолитическое действие. Однако она существенно уступает по эффективности топическим ретиноидам и может назначаться лишь в случае непереносимости последних. Доказательство эффективности применения в лечении акне серы и резорцина, использовавшихся много лет в клинической практике, в литературе отсутствуют [2, 5, 9].

Литература

1. Соколовский Е.В. редактор. Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция. СПб, Сотис, 1998; 68—72.
2. Strauss J., Krowchuk D., Leyden G. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 651—663.
3. Gollnick G. et al. Management of Acne. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 1—38.
4. Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E. et al Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. Br J Dermatol 2003; 148: 467—478.
5. Thiboutot D., Gollnick H. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to improve outcomes in acne group J Am Acad Dermatol 2009; 60: 1—50.
6. Kronic A., Ciurea A., Scheman A. et al. Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone J Am Acad Derm 2008, 58: 60—62.
7. Frangos J., Alavian Ch., Kimball A. Acne and oral contraceptives: Update on women's health screening guidelines. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 781—786.
8. Chia C.Y., Lane W., Chibnall J., et al. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. Arch Dermatol 2005; 141: 557—560.
9. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 200—210.

ЗАЩИТНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОЖИ

КАРТАЛИН®

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

Показания к применению:

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



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

«Карталин» не содержит гормональных компонентов.

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

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

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

За справками и приобретением препарата обращаться в ООО «Астрофарма»

Адрес: 634055, г. Томск, а/я 3930

Телефон: (3822) 50-68-19 , 50-68-59

astrofarma@yandex.ru

и на сайт www.kartalin.ru

ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНЫХ РЕТИНОИДОВ В ТЕРАПИИ АКНЕ У ПОДРОСТКОВ

Н.Н. МУРАШКИН, А.М. ИВАНОВ, Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ, Т.А. КАМИЛОВА

Studies on effectiveness and safety of system retinoids use in therapy of adolescent acne

N.N. MURASHKIN, A.M. IVANOV, D.V. ZASLAVSKY, T.A. KAMILOVA

Об авторах:

Н.Н. Мурашкин — зав. детским отделением ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» департамента здравоохранения Краснодарского края, к.м.н.

А.М. Иванов — начальник научно-исследовательского отдела передовых медико-биологических технологий Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор

Д.В. Заславский — профессор кафедры дерматовенерологии С. Петербургской Государственной Педиатрической Медицинской Академии, д.м.н.

Т.А. Камиллова — старший научный сотрудник НИО нанобиотехнологий Военно-Медицинской академии им. С.М. Кирова

Приведены современные данные о механизмах эпигенетического действия системного ретиноида — изотретиноина (роаккутана), а также собственный опыт применения препарата у 237 подростков, страдающих акне. Изучались частота встречаемости, степень выраженности побочных эффектов и методы их нивелирования в практической деятельности. Результаты исследований свидетельствуют о безопасности лечения акне изотретиноином (роаккутаном) при правильном его назначении и отсутствии тяжелых побочных эффектов при длительном применении.

Ключевые слова: акне, эпигенетический эффект, подростки, изотретиноин.

The article describes up-to-date data on mechanics of epigenetic effects of system retinoid — isotretinoin (Roaccutane). It is noted, that modern acne therapy is able not only to pathogenetically influence consequences of the process, but effect genetical causes of disease, leading to persistent changes and normalization of regulatory segments DNA structure under influence of isotretinoin. Also this article lists data on the use of isotretinoin (Roaccutane) for acne treatment of 237 adolescents. Studies were performed on frequency of occurrence, degree of manifestation of secondary effects and methods of leveraging this effects in practical use. Authors state that correctly prescribed treatments are safe and do not cause serious secondary effects with in case of long treatments.

Key words: acne, epigenetic effects, adolescent, isotretinoin.

Акне — хроническое воспалительное заболевание сальных желез, при котором на коже наблюдается образование комедонов и воспалительных элементов в виде папул, пустул, узлов, кистозных элементов, поражающих в большей степени область лица, груди и спины.

Общеизвестен факт широкой распространенности данной патологии. Так, по сведениям некоторых исследователей, акне страдают 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, 8% — в возрасте от 25 до 34 лет и 3% — в возрасте от 35 до 44 лет [1, 2, 5]. Одной из наиболее многочисленных групп пациентов, страдающих акне, несомненно, являются подростки. В пубертатном периоде акне развиваются у 100% мальчиков и 90% девочек [2, 3]. Наличие, как правило,

длительно существующих проявлений заболевания, а также последствий перенесенного острого гнойно-воспалительного процесса на открытых участках тела угнетающе действует на психику пациентов. Особенно пагубно этот недуг влияет на формирующуюся психику подростков, зачастую склонных к дисморфофобическим расстройствам. Указанные факты диктуют актуальность изучения вопросов патогенеза заболевания и методов эффективной помощи данной категории пациентов.

Как известно, в патогенезе акне выделяют четыре основных механизма:

- 1) гиперпродукция секрета сальными железами;
- 2) фолликулярный гиперкератоз;
- 3) усиленный рост микроорганизмов, в первую очередь *Propionibacterium acnes*;
- 4) воспаление.

На фоне имеющейся себореи меняется и качественный состав кожного сала, характеризующий-

ся в первую очередь снижением концентрации линолевой кислоты, являющейся одним из основных структурных компонентов клеточной мембраны, и факторов поддержания нормальных значений pH кожного сала. Все это создает условия для повышенной проницаемости эпителия фолликулов.

Кроме того, при акне развивается избыточное ороговение эпителиальных клеток устья волосяного фолликула, в которое открывается выводной проток сальной железы, и области воронки — верхней части пилосебацейного комплекса. Это в свою очередь создает условия для скопления секрета сальной железы в нижней части воронки вследствие нарушения оттока кожного сала и для размножения *P. acnes* внутри воронки волосяного фолликула [1].

Активность *P. acnes* приводит к выработке большого количества провоспалительных цитокинов, миграции моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в ткани, окружающие сальную железу [2]. Недостаточность механизмов иммунной защиты приводит к персистенции возбудителя. Возникает порочный круг. Интенсивное хроническое воспаление становится основным симптомом заболевания [2, 6, 11].

Следует помнить, что акне — генетически обусловленный дерматоз, являющийся наследственным мультифакторным заболеванием с высоким семейным накоплением (50%) [2]. Важное значение имеют генетически детерминированный характер секреции сальных желез в период пубертата, их количество, размер и чувствительность к различным агентам. В патогенезе акне большую роль играет также генетически обусловленная гиперандрогения, влияющая на тип и объем секреции сальных желез.

Современная терапия акне может не только оказывать патогенетическое действие, но и влиять на генетические основы болезни, вызывая нормализацию структуры регуляторных сегментов ДНК.

Одним из новых разделов современной фармакологии является фармакоэпигеномика, значение которой считается таким же важным, как и фармакогенетики [4]. Термин «эпигенетический» отражает структурную модификацию ДНК и хроматина (изменение паттерна метилирования), которая сохраняется и передается в процессе клеточного деления, несмотря на отсутствие изменений нуклеотидной последовательности ДНК. Эпигеном (общее эпигенетическое состояние клетки) отвечает на сигналы из окружающей среды не только во время развития, но и на протяжении жизни взрослого организма. Например, воздействие химического соединения может стать причиной такого изменения генной экспрессии, которое сохраняется долгое время после прекращения воздействия. Лекарственное вещество непрямого эпигенетического действия влияет на сигнальные пути и активность транскрипционных факторов. Такое действие проявляется изменением экспрессии рецепторов и сиг-

нальных молекул. При длительном применении лекарственного вещества клетки к нему адаптируются, что приводит к перманентной модификации структуры ДНК и хроматина и стойким изменениям соответствующих регуляторных связей. Поэтому терапевтический эпигенетический эффект будет сохраняться после прекращения лекарственного воздействия.

Примером непрямого эпигенетического действия лекарств являются терапевтические эффекты изотретиноина (роаккутана).

Изотретиноин (13-*цис*-ретиноевая кислота) представляет собой синтетический ретиноид, производное витамина А, и используется для лечения тяжелых кистозных форм акне, а также акне, рефрактерных к другим видам терапии. Многолетний клинический опыт показал, что препарат роаккутан является эффективным средством для лечения различных форм акне. Роаккутан уменьшает продукцию кожного сала на 80% и может вызывать длительные ремиссии, а в подавляющем большинстве случаев — приводит к полному излечению больных. Вероятность рецидива заболевания после применения роаккутана в полной курсовой дозе составляет 22—30% [14].

Рассматривая механизмы эпигенетического воздействия изотретиноина (роаккутана) на четыре основных патогенетических механизма развития акне, приведенных выше, можно понять особенности терапевтических эффектов препарата.

Во-первых, изотретиноин резко уменьшает размер и секрецию сальных желез. Исследование экспрессии генов в биоптатах кожи спины пациентов с тяжелыми формами акне показало, что изотретиноин не только ингибирует пролиферацию себоцитов, но и избирательно индуцирует апоптоз клеток в сальных железах (но не в эпидермисе). Установлено, что он активирует экспрессию гена *LCN2* в коже пациентов и иммортализованных себоцитах линии SEB-1. Ген *LCN2* кодирует липокалин *NGAL* (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), который участвует в механизмах врожденного иммунитета и индуцирует апоптоз В-лимфоцитов. Ингибирование *NGAL* блокирует индуцированный изотретиноном апоптоз. Экспрессия *NGAL* определяется в фолликулярном эпителии кожи здорового человека, но отсутствует у пациентов с акне и появляется в себоцитах через 2—3 сут. после введения изотретиноина. Исследование биоптатов кожи 7 пациентов, получавших изотретиноин, выявило усиление экспрессии генов, кодирующих кальцийсвязывающие белки, молекулы ретиноидзависимых сигнальных путей, транспортные белки, серинпротеазы и их ингибиторы (серпины), медиаторы апоптоза [8]. Усиление экспрессии генов, например гена *LCN2*, происходит по эпигенетическому механизму, т. е. путем изменения статуса метилирования ДНК промоторных участков генов, когда они становятся более до-

ступными для активирующих транскрипционных факторов.

Во-вторых, изотретиноин подавляет активацию рецептора FGF-R2 (fibroblast growth factor receptor-2; рецептор 2-го типа к фактору роста фибробластов), играющего важную роль в фолликулярной гиперкератинизации и гипертрофии сальных желез у больных акне. В результате этого воздействия изотретиноин ингибирует каскад сигнальной трансдукции, регулирующий клеточный цикл, пролиферацию, дифференцировку и липогенез в клетках сальных желез [7].

В-третьих, изотретиноин подавляет размножение бактерий на коже пациентов вследствие уменьшения количества секрета сальных желез — питательной среды для *P. acnes*, вызывающей воспаление активированием рецептора TLR2 на клетках воспалительного инфильтрата.

В-четвертых, установлено, что лейкотриен В4 (LTB4) является одним из ключевых элементов воспаления, развивающегося при акне. Проведенные исследования показали, что при лечении пациентов с воспалительными акне выявляется специфическое ингибирование липоксигеназы, а терапевтический эффект коррелирует со способностью лекарственного вещества редуцировать общий уровень липидов в секрете сальных желез. Изотретиноин подавляет активность LTB4 и индуцированную им миграцию воспалительных клеток [13].

Андрогены — тестостерон и его метаболит дигидротестостерон, играющие ключевую роль в патогенезе акне у мужчин, реализуют свое регуляторное действие на функцию сальных желез путем связывания со специфическим рецептором AR (androgen receptor) [12]. Сальные железы у лиц, лишенных функционального AR, не продуцируют секрет, и у них не развивается акне. Показано, что участок гена, кодирующий гормонсвязывающий домен белка AR у мужчин, содержит полиморфный тринуклеотидный повтор CAG, частота встречаемости которого коррелирует с наличием акне [10]. Экспрессия короткого аллеля гена AR значительно подавляется изотретиноином уже на 2-й неделе терапии.

Несмотря на высокую эффективность применения изотретиноина (роаккутана) в лечении акне, отсутствие какой-либо альтернативы этому препарату в терапии тяжелых форм заболевания, некоторые дерматологи избегают его назначения в связи с риском развития побочных эффектов. По нашему мнению, правильно назначенное лечение препаратом безопасно и не вызывает тяжелых побочных эффектов при длительном его применении.

Нами проведено лечение роаккутаном 237 подростков в возрасте от 13 до 17 лет, страдавших акне различной степени тяжести. Из них юношей было 162 (68,4%), девушек — 75 (31,6%), что указывает на более частую заболеваемость акне у юношей. В зависимости от тяжести заболевания

пациенты были разделены на две группы. Первая группа включала 185 больных (средний возраст $14,6 \pm 2,8$ года) с тяжелой формой болезни, потребовавшей назначения максимальных суточных доз роаккутана (0,5—1,0 мг/кг) и курсовой дозы препарата 120—150 мг/кг. В этой группе также преобладали лица мужского пола — 134 (72,4%) пациента. Длительность терапии варьировала от 5 до 11 мес. (в среднем $6,3 \pm 2,8$ мес.).

Вторую группу составили 52 больных: 28 (53,8%) юношей и 24 (46,2%) девушки (средний возраст $15,8 \pm 1,2$ года) со среднетяжелой и легкой формами болезни, неудовлетворенных результатами предыдущего лечения. Больные этой группы получали терапию малыми дозами изотретиноина — 10—20 мг в сутки. Длительность терапии колебалась от 3 до 6 мес. (в среднем $3,6 \pm 2,3$ мес). Подсчет курсовой дозы препарата в данной группе не проводился.

Целью нашего исследования явилось изучение частоты встречаемости побочных эффектов терапии акне у подростков ретиноидом изотретиноином (роаккутаном). Результаты наблюдения представлены в таблице.

Как видно из таблицы, спектр побочных эффектов был не настолько обширен, как принято считать. Частота встречаемости побочных эффектов в первой группе значительно превышала таковую во второй группе, в которой терапия акне проводилась малыми дозами препарата. Таким образом, можно сделать вывод, что все побочные эффекты изотретиноина дозозависимы и могут быть успешно нивелированы коррекцией дозы препарата.

В наших наблюдениях в 100% случаев отмечалось развитие хейлита той или иной степени выраженности, что вполне объяснимо исходя из анатомического строения красной каймы губ и механизма действия изотретиноина. Для коррекции данного явления пациентам предлагалось использовать различные ожиряющие средства, не содержащие витамина А, — мази с пантенолом, стики для губ. В случае регулярного нанесения пациентом указанных средств симптомы хейлита успешно купировались и, как правило, не доставляли значительных неудобств.

Ретиноидный дерматит лица эффективно купировался дополнительным назначением увлажняющих и успокаивающих наружных средств, специально разработанных для пациентов, получающих лечение ретиноидами, например крем Клин-Ак, увлажняющая и восстанавливающая эмульсия Эксфолиак и некоторые другие.

В литературе имеются указания на возможное развитие дерматита или экзематозных изменений кожи на фоне приема системных ретиноидов [1, 2]. При дерматите кистей мы наблюдали изменения кожи исключительно на их тыльной поверхности. Как правило, эти изменения возникали у пациентов при применении достаточно высокой курсовой до-

Таблица

Частота встречаемости побочных эффектов терапии акне у подростков изотретиноином (роаккутаном)

Побочный эффект	Первая группа (n = 185)		Вторая группа (n = 52)	
	абс.	%	абс.	%
Хейлит	185	(100)	52	(100)
Ретиноидный дерматит лица	108	(58,4)	18	(34,6)
Ретиноидный дерматит кистей	6	(3,2)	0	
Сухость слизистой носа	62	(33,5)	7	(13,5)
Носовые кровотечения	12	(6,5)	0	
Сухость кожи	58	(31,4)	9	(17,3)
Кожный зуд	43	(23,2)	5	(9,6)
Конъюнктивит	3	(1,6)	0	
Алопеция	1	(0,5)	0	
Паронихия	2	(1,1)	0	
Артралгии, миалгии	4	(2,2)	0	
Сухость конъюнктивы глаз	1	(0,5)	0	
Депрессия	2	(1,1)	0	
Головная боль	8	(4,3)	0	
Повышение уровня триглицеридов сыворотки крови	2	(1,1)	0	
Повышение уровня холестерина сыворотки крови	17	(9,2)	2	(3,8)
Повышение уровня трансаминаз (аланинамино-аспартатаминотрансферазы)	3	(1,6)	0	

зы препарата на фоне различных неблагоприятных метеорологических воздействий в осенне-зимнее время года. Назначение мазей с пантенолом, а также крема мегилпреднизолона приводило к полному разрешению патологического процесса в течение 3—7 дней.

Сухость слизистой носа успешно устранялась путем обработки носовых ходов увлажняющим спреем, например Аква-марис, Аква-лор, а также нанесением на слизистую на ночь смягчающих средств (мази с пантенолом, крем Актовегин, мазь Солкосерил, персиковое и другие масла).

При несвоевременном обращении пациентов при появлении сухости слизистой носа у некоторых из них развивались носовые кровотечения. Примечательно, что при осмотре этих пациентов ЛОР-врачом у всех них (12 пациентов, см. таблицу) была диагностирована сосудистая аномалия в виде расширения сосудов сплетения Киссельбаха. При сборе анамнеза сами подростки, а также их родители указывали на периодические носовые кровотечения, имевшие место у них в детском возрасте. Возникли они в основном без видимых причин. Адекватное увлажнение слизистой носовых ходов и уменьшение дозы препарата купировали данный побочный эффект и позволяли у всех пациентов провести лечение в необходимой курсовой дозе изотретиноина.

Сухость кожи и кожный зуд, на который жаловались некоторые пациенты, в большинстве случаев были незначительными и купировались назначением смягчающих и увлажняющих средств по уходу за чувствительной кожей, исключением использования мыла при купании и ношения синтетической и шерстяной одежды.

Сухость слизистой оболочки глаз и конъюнктивит встречались редко и разрешались в результате назначения различных глазных капель типа «искусственная слеза» и глазного геля Актовегин.

Паронихии возникли у 2 больных с очень тяжелым течением акне на фоне лечения суточной дозой 1 мг/кг и при курсовой дозе 80 мг/кг. При этом от уменьшения дозы роаккутана пациенты в обоих случаях категорически отказались, поскольку в течении заболевания произошло заметное улучшение. Прием препарата в прежней дозе был продолжен до получения полной курсовой дозы. Наружно этим пациентам назначали ванночки со светло-розовым раствором перманганата калия и комбинированным топическим средства с противовоспалительным, антибактериальным и антимикотическим действием. После завершения лечения паронихии самопроизвольно бесследно регрессировали в течение 1,5—2 мес. Больные были очень удовлетворены результатом лечения.

Артралгии и миалгии возникали у подростков астенического телосложения, которые получали дозу препарата 1 мг/кг в сутки. Уменьшение дозы до 0,3—0,5 мг/кг в сутки с увеличением сроков терапии значительно улучшило переносимость лечения и не отразилось на конечном результате. Такие же симптомы возникали у пациентов, имевших интенсивные физические нагрузки при занятиях спортом. Назначение короткого курса нестероидных противовоспалительных средств, уменьшение дозы ретиноида и интенсивности тренировок полностью нормализовало самочувствие больных и позволило продолжить прием препарата.

Пациенты с депрессией изначально имели сложный психологический фон, ее усугубление при лечении изотретиноином, на наш взгляд, спорно. Данные пациенты наблюдались совместно с психиатром. Результатом лечения были очень удовлетворены как пациенты, так и их родители. Депрессивный эмоциональный настрой подростков резко сменился на позитивный.

Повышение уровня трансаминаз было незначительным (менее чем в 2 раза) и купировалось самопроизвольно. Уменьшение дозы препарата следует проводить в случаях увеличения уровня аланинамино- и аспартатаминотрансферазы в 3 раза и более.

Гиперлипидемия, возникающая в процессе терапии изотретиноином в некоторых случаях, как и клинические эффекты препарата, связана с его эпигенетическим влиянием. Один из механизмов действия изотретиноина заключается в снижении уровня липопротеина А. Изменения липидного обмена в ответ на лечение изотретиноином ассоциированы с геном *ApoE*. Пациенты, у которых во время лечения обнаружена гипертриглицеридемия, имеют повышенный риск развития в будущем гиперлипидемии и метаболического синдрома.

При назначении изотретиноина следует ежедневно контролировать уровень липидов в крови. Механизм развития индуцированной изотретиноином гиперлипидемии неизвестен. Вероятно, он связан с латентной генетической предрасположенностью к гиперлипидемии. Молекулярный анализ выявил ассоциацию индуцированного изотретиноином повышения уровня триглицеридов в плазме крови больных с аллелями $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ гена *ApoE* [9].

Уменьшение дозы препарата, назначение желчегонных и гепатопротективных средств, как правило, нормализуют показатели липидного обмена. В случае сохранения повышенного уровня холестерина можно прервать прием изотретиноина на период до 2 нед., в дальнейшем перейти на терапию малыми дозами, увеличив длительность лечения. Перерасчет курсовой дозы препарата при этом не требуется.

Таким образом, изотретиноин (роаккутан) является высокоэффективным и безопасным препаратом с уникальным механизмом эпигенетического действия, позволяющим излечивать акне. В большинстве случаев нежелательные реакции, возникающие во время терапии, дозозависимы успешно нивелируются средствами симптоматической терапии.

Литература

1. Аравийская Е.А., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В редактор. Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция. СПб.: Сотис, 1998; 73—77.
2. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М., 2009; 32—45.
3. Эллинг Д. Секреты дерматологии. СПб., 1999; 513.
4. Csoka A.B., Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology. *Med Hypotheses*. 2009; 73(5): 770—80.
5. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 200—10.
6. Kim J., et al. Eicosapentaenoic acid inhibits TNF-alpha-induced matrix metalloproteinase-9 expression in human keratinocytes HaCaT cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 368: 343—9.
7. Melnik B.C. et al. Anti-acne agents attenuate FGFR2 signal transduction in acne. *J Invest Dermatol*. 2009; 129(8): 1868—77.
8. Nelson A.M. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J Clin Invest*. 2008; 118(4): 1468—1478.
9. Rodondi N. et al. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study. *Ann Intern Med*. 2002; 136(8): 582—9.
10. Yang Z. et al. Relationship between the CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene and acne in the Han ethnic group. *Dermatology*. 2009; 218(4): 302—6.
11. Zaenglein A., Thiboutot D. Expert Committee Recommendations for Acne Management. *Pediatrics*. 2006; 118: 1188—99.
12. Zitzmann M, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl*. 2003; 26: 76—83.
13. Zouboulis C.C. Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001; 15 Suppl 3: 63—7.
14. Zouboulis C. C., Piquero-Martin J. Update and Future of Systemic Acne Treatment. *Dermatology*. 2003; 206: 37—53.



www.acne.ru

Роаккутан®
изотретиноин

чистая кожа без прыщей и угрей



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107031, Россия, Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229 29 99
Факс: +7 (495) 229 79 99
www.roche.ru

О РОЛИ ТОПИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

А.Л. БАКУЛЕВ, Н.Н. МУРАШКИН

On the role of topical glucocorticosteroids in treatment of atopic dermatitis in children

A.L. BAKULEV, N.N. MURASHKIN

Об авторе:

А.Л. Бакулев — профессор кафедры кожных и венерических болезней; заместитель главного врача по лечебной работе клиники кожных и венерических болезней, ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», д.м.н.

Н.Н. Мурашкин — зав. детским отделением ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» департамента здравоохранения Краснодарского края, к.м.н.

Обсуждается роль топических глюкокортикостероидов в лечении детей, больных атопическим дерматитом, а также вопросы клинической эффективности и безопасности применения мометазона фууроата (Элоком®) при данном дерматозе в период обострения.

Ключевые слова: атопический дерматит; терапия; дети; мометазона фууроат.

The article discusses the role of topical glucocorticosteroids in treatment of children suffering from atopic dermatitis as well as problems of clinical efficacy and safety of application of mometasone furoate (Elocom®) for this dermatosis during the period of exacerbation.

Key words: Atopic dermatitis; therapy; children; mometasone furoate.

Своевременное и адекватное лечение первых проявлений атопического дерматита у детей в ряде случаев позволяет предотвратить хронизацию данного процесса и развитие «атопического марша», а также облегчить тяжесть течения данного дерматоза. Неконтролируемый атопический дерматит у детей первого года жизни существенно увеличивает риск длительного хронического течения дерматоза в раннем детском, подростковом возрасте и у взрослых, что сопровождается образованием аутоантител к антигенам кожи. Раннее восстановление целостности кожного барьера в младенческом возрасте позволяет уменьшить тяжесть течения атопического дерматита за счет предотвращения проникновения аллергенов непосредственно в кожу. Наконец, адекватное купирование клинических проявлений атопического дерматита у детей первого года жизни достоверно улучшает их качество жизни и минимизирует финансовые затраты на лечение [1].

В настоящее время с позиций доказательной медицины для лечения пациентов, страдающих атопическим дерматитом, применяются следующие средства: системные иммуносупрессоры, пероральные глюкокортикостероиды, азатиоприн, анти-

гистаминные препараты с седативным эффектом, фотохимиотерапия, узкополосная средневолновая 311 нм терапия, УФА-1 терапия (см. рисунок 1). Данные медикаментозные средства и методы лечения приводятся в различных современных международных клинических рекомендациях [1—3]. Однако использование препаратов системного действия у детей, страдающих данной патологией, особенно в младенческом и раннем детском возрастах, крайне нежелательно из-за возможности развития ряда серьезных побочных эффектов терапии; применение фототерапии имеет возрастные ограничения, а азатиоприн не зарегистрирован в РФ для лечения атопического дерматита.

В этой ситуации в терапии детей с атопическим дерматитом существенно возрастает роль наружных медикаментозных средств. В современных условиях стратегия ступенчатой наружной терапии заболевания является общепризнанной и приводится во всех современных международных клинических рекомендациях. Так, в период ремиссии дерматоза целесообразно базовое лечение смягчающими средствами и маслами для купания, что позволяет уменьшить сухость кожи и, в особенности, улучшить барьерные свойства кожи. Доказательства необходимости применения смягчающих средств на сегодняшний день ограничены. Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное R. Grimalt и соавт., показало, что корректное применение смягчающих

Тяжелый АД: SCORAD > 40	Госпитализация, системная иммуносупрессия: пероральные глюкокортикостероиды, циклоспорин А, фотохимиотерапия, азатиоприн, пероральный такролимус, микофенолата — мофетил.
Средняя тяжесть АД: SCORAD 15—40	Антигистаминные препараты с седативным действием (доксепин, гидроксизин), фототерапия (УФВ–терапия 311 нм, УФА–1 терапия), психосоматическое лечение, климатотерапия.
Слабовыраженный: объективно SCORAD < 15	Топические глюкокортикостероиды или, в зависимости от локальных проявлений: топические ингибиторы кальциневрина, антисептики, включая серебро/AEGIS белье, неседативные антигистаминные препараты.
Фон Базовое лечение	Обучающие программы, смягчающие средства, масла для купания, элиминационная диета и другие способы исключения контакта с аллергенами (исключение при выявлении аллергена).

Рис. 1. Стратегия ступенчатой терапии атопического дерматита (АД)

средств по меньшей мере дважды в день уменьшало количество используемых пациентами топических кортикостероидов [4]. У детей, особенно в возрасте до 2 лет, следует избегать применения смягчающих средств, содержащих потенциальные аллергены, такие как арахис или овес [5].

При обострениях атопического дерматита показаны топические глюкокортикостероиды или, в зависимости от локальных проявлений, топические ингибиторы кальциневрина, антисептики, эмоленты. Топические глюкокортикостероиды в настоящее время являются препаратами первой линии в лечении обострений атопического дерматита любой степени выраженности, в том числе у детей. Связано это с универсальным противовоспалительным механизмом действия данных лекарственных средств. Кроме того, в отличие от системных препаратов топические кортикостероиды обладают рядом преимуществ: высоким сродством к рецепторам; выражен-

ной местной противовоспалительной активностью; минимальным системным действием, что связано с использованием их в невысоких концентрациях, и низкой биодоступностью [6—9].

Критериями для назначения топических глюкокортикостероидов при атопическом дерматите являются: обострение заболевания любой степени тяжести (от легкой до тяжелой); наличие зуда и высыпаний на коже, характерных для фазы обострения. Важным аргументом в пользу назначения препаратов данной группы является также неблагоприятное влияние дерматоза на качество жизни, психоэмоциональное состояние и сон ребенка.

В этой связи представляет интерес характер взаимосвязи тяжести атопического дерматита и качества жизни детей с данной патологией. В Великобритании в настоящее время разработаны четкие критерии качества жизни детей и их психосоциального статуса в зависимости от активности дер-

Таблица 1

Влияние тяжести атопического дерматита на качество жизни пациентов

Изменения кожи	Влияние на качество жизни и психосоциальное состояние
Признаки атопического дерматита на коже отсутствуют	Нет: отсутствие влияния на качество жизни
Легкие: участки сухой кожи, иногда зуд (может наблюдаться небольшая эритема)	Легкое: небольшое влияние на повседневную активность, сон и психосоциальное состояние
Умеренные: участки сухой кожи, часто зуд , эритема (могут наблюдаться экскориации кожи и локальная ее инфильтрация/лихенификация)	Умеренное: умеренное влияние на повседневную активность и психосоциальное состояние, часто нарушение сна
Тяжелые: распространенные участки сухой кожи, постоянный зуд , эритема (могут наблюдаться экскориации, распространенные очаги инфильтрации/лихенификации кожи, трещины, изменения пигментации)	Значительное: резкое ограничение повседневной активности и ухудшение психосоциального состояния и ночного сна

матоза, что отражено в таблице 1 [1]. Нарушение сна, а также наличие часто повторяющегося либо постоянного кожного зуда при соответствующей клинической картине дерматоза является характерным соответственно для умеренного или тяжелого течения заболевания, а значит, требует адекватной терапии. В подобной ситуации назначение топических глюкокортикостероидных препаратов вполне оправдано.

В настоящее время сформулированы основные принципы назначения топических глюкокортикостероидных средств детям, страдающим атопическим дерматитом [1]. К ним относятся следующие:

- топические стероиды наносятся на пораженную кожу при наличии признаков активности заболевания;
- топические стероиды средней силы наносятся на кожу лица в течение 3—5 дней при тяжелых обострениях;
- на чувствительную кожу (лицо, складки, кожа мошонки и гениталий) топические кортикостероиды наносятся в течение короткого срока (не более 7—14 дней);
- если топический препарат не обеспечивает контроль атопического дерматита в течение 7—14 дней, необходимо исключить вторичную или вирусную инфекцию;
- у детей с частыми обострениями атопического дерматита (2—3 раза в месяц) возможно применение наружных кортикостероидов 2 дня подряд в неделю для профилактики обострений заболевания (альтернатива купированию обострений). Эффективность этой стратегии следует оценить через 3—6 мес.;
- ключевым критерием эффективности лечения является выраженность кожного зуда. Отменять наружную терапию нецелесообразно до полного исчезновения кожного зуда;
- при умеренных проявлениях болезни назначение низких доз кортикостероидов, наносимых 2—3 раза в неделю (средняя потребность за месяц 15 г у детей младшего возраста и 60—90 г у подростков и взрослых), совместно с применением смягчающих средств является достаточным для поддержания значений SCORAD менее 15—20;
- комбинация увлажнения кожи и раннего использования противовоспалительных средств способна стабилизировать течение болезни и предотвратить обострение.

Арсенал современных топических глюкокортикостероидных препаратов весьма большой. Ключевое значение при выборе конкретного топического средства для лечения атопического дерматита у детей имеет соотношение «польза/риск», отражающее клиническую эффективность и безопасность терапии. Последнее представляется особенно актуальным, так как кожа в детском возрасте (особенно

в возрасте до 2 лет) весьма своеобразна: эпидермис тонкий; клеточные структуры доминируют над волокнами; сосочковый слой дермы сглажен; многочисленные кровеносные сосуды выстланы лишь одним рядом эндотелиальных клеток и имеют повышенную проницаемость; регуляция их функционирования несовершенна [10]. Вышеназванные морфофункциональные особенности детской кожи, а также необходимость регулярного, порой весьма длительного применения топических препаратов на одних и тех же участках кожного покрова определяют целесообразность выбора высокоэффективных и безопасных топических средств для эффективного контроля атопического дерматита у детей.

В частности, к таким препаратам относится мометазона фууроат (Элоком®). Быстрый и выраженный противовоспалительный эффект его применения обусловлен способностью мометазона фууроата подавлять синтез провоспалительных цитокинов, энзимов и тормозить экспрессию молекул адгезии. Низкие дозы мометазона фууроата, взаимодействуя с факторами транскрипции, преимущественно тормозят процессы ацетилирования гистонов генов, отвечающих за воспаление, что реализуется в уменьшении синтеза провоспалительных медиаторов. В исследовании В. Barton и соавт. (1991) показано, что мометазона фууроат превосходит другие глюкокортикостероиды по степени угнетения провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-1, -6 и фактора некроза опухоли α [11]. Аналогичные результаты были получены для интерлейкина-8 [12].

Такой селективный механизм действия мометазона фууроата, не оказывая существенного влияния на клеточную ДНК, обеспечивает преимущественно внегеномный эффект по типу трансрепрессии [13, 14].

Возникновение же побочных эффектов применения топических глюкокортикостероидов традиционно связывают с геномным механизмом трансактивации синтеза противовоспалительных белков и одновременным развитием атрофии кожи, телеангиэктазий. Таким образом, мометазона фууроат (Элоком®) в низких дозах, используемых в топических лекарственных формах, не оказывает влияния на клеточную ДНК, что наряду с низкой биодоступностью определяет высокий профиль безопасности применения, в том числе у детей [15].

Клиническая эффективность и безопасность применения мометазона фууроата (Элокома®) продемонстрирована в многоцентровом исследовании у 22 831 пациента с различными дерматозами, включая атопический дерматит [16]. В исследовании принимали участие 5 500 врачей амбулаторной сети (дерматологи, врачи общей практики). Мометазона фууроат (Элоком®) назначали больным 1 раз в день в форме мази, крема, лосьона. Эффективность подавления симптома кожного зуда в результате лечения достигала 97,1% (в группе детей —

98%), других кожных симптомов — эритемы, шелушения, инфильтрации — более 95%.

Нежелательные реакции наблюдались лишь в 0,4% случаев. Атрофия кожи при лечении мометазона фууроатом не была выявлена ни в одном случае. У 662 детей в возрасте от 1 мес. до 6 лет, участвовавших в данном исследовании, наблюдалась очень хорошая переносимость мометазона фууроата. При сравнительном исследовании мометазона фууроата и гидрокортизона при их нанесении на область лица переносимость препаратов оказалась сходной [17].

Более того, эффективность лечения мометазона фууроатом была положительно оценена как пациентами, так и врачами, которые отметили высокую приверженность больных терапии благодаря режиму применения препарата однократно в сутки.

Данные масштабного исследования, приведенные выше, вполне соотносятся с результатами, полученными нами при динамических ультрасонографических исследованиях кожи у детей с атопическим дерматитом (в том числе в возрасте до 2 лет) в процессе лечения мометазона фууроатом (Элоком®). Длительное и частое применение данного топического кортикостероида у детей на типичных для проявлений атопического дерматита участках поражения кожи не сопровождалось развитием атрофогенных побочных эффектов [18, 19].

Помимо действующего вещества важной составляющей любого топического препарата является его основа. По мнению Е.А. Аравийской и соавт. (2010), основа крема и мази мометазона фууроата (Элоком®), в которую входят диоксид титана и октенилсукцинат алюминия, обладает рядом достоинств: сбалансированным рН, фотопротективными свойствами и антибактериальной активностью, что позволяет использовать препарат на открытых участках кожи, подверженных инсоляции, а также для профилактики развития вторичной инфекции [20].

Наличие нескольких лекарственных форм мометазона фууроата (Элокома®) дает возможность целенаправленного выбора лекарственной формы в зависимости от остроты и локализации кожных проявлений у детей с атопическим дерматитом. Лосьон, содержащий небольшое количество жирного компонента и большое количество воды, предназначен для лечения островоспалительных явлений на коже, в том числе мокнутия. Уменьшая экссудацию, лосьон подсушивает очаги поражения, снижает отечность и обладает охлаждающим свойством. Крем можно наносить на любые участки кожного покрова в острый или подострый периоды, а также при эритематосквамозной форме атопического дерматита. Лосьон и крем мометазона фууроата (Элокома®) по Европейской и Американской классификациям топических кортикостероидов относятся

к препаратам средней активности, применение которых в младенческом и раннем детском возрасте является безопасным и вполне оправданным. При хроническом воспалении крем может применяться в основном для нанесения на нежные участки кожи (лицо, шея, складки). Пациентам с выраженной инфильтрацией кожи, лихенификацией, при наличии сухости, трещин предпочтительно назначать мазь мометазона фууроата (Элокома®), которая относится к группе сильных топических кортикостероидов [21, 22].

Таким образом, своевременное и эффективное лечение первых проявлений атопического дерматита в детском возрасте может предотвращать хронизацию заболевания и развитие «атопического марша», а также облегчить тяжесть течения данного дерматоза.

Ступенчатая наружная терапия атопического дерматита является ключевым направлением лечения детей с данной патологией. Топические глюкокортикостероидные препараты показаны при обострениях атопического дерматита как при легких, так и при тяжелых формах заболевания.

Мометазона фууроат (Элоком®) представляет собой высокоэффективный и безопасный препарат, не имеющий возрастных ограничений для применения, который целесообразно использовать у детей в период обострения атопического дерматита. Учитывая разнообразие его лекарственных форм, относящихся к средним и сильным топическим кортикостероидам, мометазона фууроат (Элоком®) может с успехом применяться при любой степени тяжести дерматоза различных локализаций.

Литература

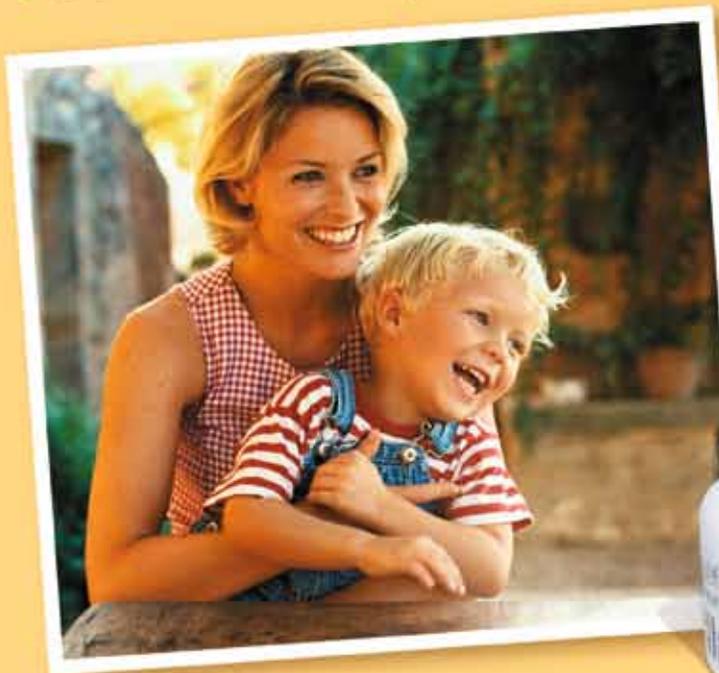
1. Atopic eczema in children. Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. Clinical guideline 57. London 2007: 1—37.
2. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006; 61: 969—987.
3. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. JEADV 2009.
4. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. Dermatology 2007; 214: 61—67.
5. Boussault P, Le'aute'-Labre'ze C, Saubusse E et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. Allergy 2007; 62: 1251—1256.
6. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health Technol Assess 2000; 4: 1—191.
7. Van der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. Br J Dermatol 1999; 140: 1114—1121.
8. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. Br J Dermatol 2002; 147: 528—537.
9. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. BMJ 2003; 326: 1367.

10. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. (редакторы) Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. М.: МЕДпресс-информ, 2008: 736.
11. Barton B.E., Jakway J.P., Smith S.R., Siegel M I. Cytokine inhibition by a Novel Steroid. Mometasone Furoate. *Immun pharmacol Immunotoxicol* 1991; 13(3): 251—261.
12. Ried C., Michel G., Beetz A., Kemeny L., Peter R. U., Ruzicka T. Novel Steroid Derivate Modulates Gene Expression of Cytokines and Growth Regulators. Accepted in *Skin Pharmacology* 1994: 34.
13. Barnes P.J. Molecular mechanisms of corticosteroids in allergic diseases. *Allergy* 2001; 56: (10): 928—936.
14. Barnes P.J. Optimizing the anti_inflammatory effects of corticosteroids. *Eur Respir Rev* 2001; 11(78): 15—22.
15. Parakash A., Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs* 1998; 55(1): 145—163.
16. Scherer R., Nowok K. Erste erfahrungen mit mometason furoat in der praxisein neues topisches kortikoid mit verbessertem risikonutzen verhältnis. *DT DERM* 1995; 43: 280—288.
17. Katz H. I., Prwaer S.E., Lindholm J.S., Watson M.J., Samson C.R., Mooney J.J., Peets E.A.: In Vivo Model to Assay the Atrophogenicity of Topical Steroids. *American Acad. Of Dermatology, 47th Annual Meeting. Washington, 1988: 38.*
18. Бакулев А.Л., Кравченя С.С. Ультрасонографическая оценка эффективности и безопасности применения мази Элоком® при atopическом дерматите у детей. *Клин. дерматол. и венерол.* 2009; (3): 71—76.
19. Кравченя С.С., Бакулев А.Л. К вопросу о безопасности и эффективности применения мометазона фуроата при atopическом дерматите у детей раннего детского возраста (клинико-ультрасонографическое исследование). *Клин. дерматол. и венерол.* 2010; (3): 47—51.
20. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Бахтина С.М., Пчелинцев М.В. Роль основы в глюкокортикостероидных препаратах: оптимальный состав и механизм действия. *Вестн. дерматол. И венерол.* 2010; (2): 64—70.
21. Jacob S.E., Steele T. Corticosteroid classes: a quick reference guide including patch test substances and cross-reactivity. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 723—727.
22. Ulrich R. Hengge, Thomas Ruzicka, Robert A. Schwartz, Michael J. Cork. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1—15.

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. Сегрева – 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.



КЛОБЕТАЗОЛА ПРОПИОНАТ (ДЕРМОВЕЙТ) — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ТЕРАПИИ ДЕРМАТОЗОВ

А.Н. ХЛЕБНИКОВА

Clobetasol propionate (Dermovate) gives new opportunities in the treatment of dermatoses

A.N. KHLEBNIKOVA

Об авторе:

А.Н. Хлебникова — профессор кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ, I МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н.

Приводится обзор литературы, посвященной изучению эффективности и безопасности «очень сильного» топического кортикостероида — клобетазола пропионата (Дермовейта). По силе действия и эффективности при стероидочувствительных дерматозах он превосходит большинство наружных глюкокортикоидов. Препарат имеет несколько лекарственных форм, которые удобны в применении при различных локализациях. Является препаратом выбора в лечении псориаза среднего и тяжелого течения. Эффективен в терапии широкого спектра торпидных и резистентных к другим лекарственным средствам дерматозов. При рациональном использовании безопасен. Развитие серьезных осложнений возможно при длительном применении в очень высоких дозах.

Ключевые слова: клобетазола пропионат, Дермовейт, мазь, крем, псориаз, эффективность, безопасность.

The author provides a review of literature covering studies of the efficacy and safety of a very powerful topical corticosteroid — clobetasol propionate (Dermovate). It surpasses most topical glucocorticoids by its action and efficacy for steroid-responsive dermatoses. The drug has several forms convenient for use for different localizations. It is a drug of choice for medium and severe psoriasis. It is efficient in treatment of a wide range of torpid dermatoses as well as dermatoses resistant to other topical drugs. This drug is safe under the condition of its reasonable administration. The development of serious complications is possible only in case of long-term administration of extremely high doses.

Key words: clobetasol propionate, Dermovate, ointment, cream, psoriasis, efficacy, safety.

Лидирующее место в лечении большинства острых и хронических дерматозов в настоящее время занимают топические кортикостероиды (ТКС), благодаря выраженному противовоспалительному, противоаллергическому, иммуносупрессивному, антипролиферативному действию. Впервые они были использованы в клинической практике в начале 50-х годов XX века. Первым для наружной терапии дерматозов применили гидрокортизон, который оказался значительно более эффективным по сравнению с традиционно используемыми средствами [1]. Однако интерес к нему в дальнейшем постепенно снизился из-за отсутствия достаточного терапевтического эффекта при выраженных кожных изменениях. В дальнейшем было синтезировано большое число новых препаратов, которые значительно отличались от гидрокортизона по силе действия. Наиболее удачной модификацией стероидов оказалось включение в молекулу одного или двух атомов галогенов (фтора или хлора), что во много раз повысило противовоспалительную активность [2]. Традиционную силу воздействия ТКС определяют по сосудосужи-

вающему тесту, т. е. по способности лекарственного средства вызывать побледнение кожных покровов, которое коррелирует с терапевтической эффективностью препарата [3, 4]. В настоящее время предложено несколько классификаций ТКС, в которых они сгруппированы в зависимости от силы действия. В США принята классификация, включающая семь групп — от «очень сильных» до «очень слабых» ТКС; Европейская классификация содержит четыре класса ТКС: «слабые», «средней силы», «сильные» и «очень сильные» [5, 6]. Особый интерес исследователей привлекают ТКС, относящиеся к классу «очень сильных», которые по эффективности использования при стероидочувствительных дерматозах значительно превосходят все остальные средства [7]. Усиление активности ТКС особенно при их нерациональном применении сопровождается повышением риска развития системных и местных побочных эффектов [8]. Поэтому очень важным для врача является правильный выбор в зависимости от конкретной клинической ситуации адекватного наружного лекарственного средства, обладающего наибольшей эффективностью, и реальная оценка возможности развития нежелательных побочных явлений. В Российской Федерации зарегистрирован только один ТКС, обладающий очень сильной активностью, — клобетазола пропио-

нат [6]. Он появился за рубежом в 70-х годах прошлого века и до настоящего времени занимает лидирующие позиции в лечении ряда нозологий [9, 10]. Механизм его действия основан на подавлении роста, дифференцировки и функциональной активности различных клеток, продукции цитокинов, благодаря чему клобетазол необычайно активен при аллергических, пролиферативных, аутоиммунных заболеваниях [11]. Тем не менее его высокая сила, особенно при нерациональном использовании, сопровождается рядом побочных эффектов [12]. Благодаря своим свойствам клобетазола пропионат открывает новые возможности в лечении дерматозов, поэтому важно понимать — «когда и почему» необходимо в клинической практике отдавать ему предпочтение.

Клобетазола пропионат — сила и механизм действия

Клобетазол-17-пропионат является аналогом преднизолонa с молекулярной массой 467 и химической формулой C₂₅H₃₂O₅ClF (см. рисунок) [13]. При создании клобетазола был использован ряд трансформаций молекулы, значительно повысивших ее активность: прежде всего введение фтора в положение С9, метилирование в положении С16 и этерификация в положении С17 [14].

Структура молекулы клобетазол-17-пропионата определяет его высокую активность [14]. Стандартным тестом для определения силы топического стероида является способность его индуцировать вазоконстрикцию [3]. Сосудосуживающий эффект, который коррелирует с терапевтической активностью препарата, положен в основу Европейской классификации топических кортикостероидов и классификации, предложенной Американской академией дерматологии [5]. В обеих классификациях клобетазола пропионат в виде мази и крема включен в группу «очень сильных». По способности вызывать сосудосуживающий эффект клобетазола пропионат в 1800 раз превосходит гидрокортизон [15]. Кроме того, у 16 здоровых добровольцев было показано значительное преобладание среднего индекса вазоконстрикции при нанесении клобетазола пропио-

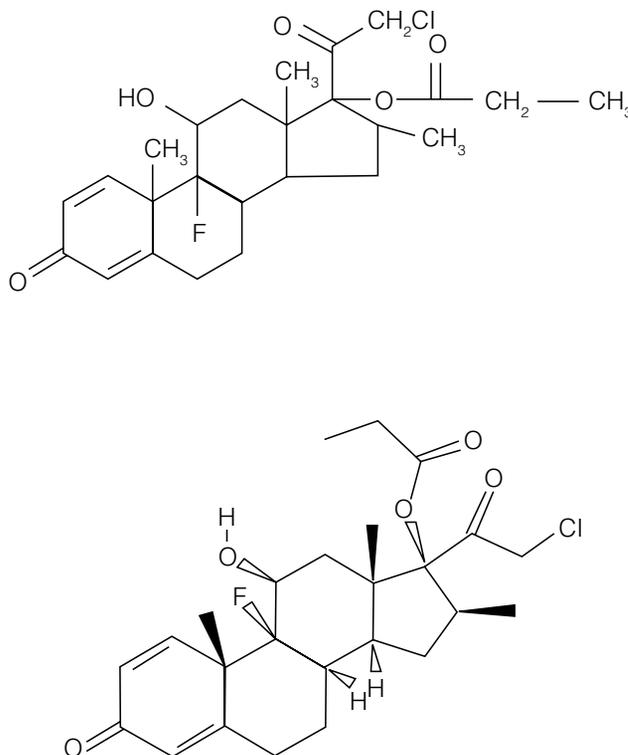


Рис. Химическая формула клобетазола пропионата

ната по сравнению с бетаметазона дипропионатом, включенным в группу «очень сильных» ТКС, флюоцинонидом и бетаметазона валератом, которые рассматривают как «сильные» (табл. 1) [13]. Сосудосуживающий эффект клобетазола пропионата через 12 ч. после свободного нанесения был сопоставим с действием «сильного» топического стероида триамцинолона ацетонида, нанесенного под окклюзию [16]. Окклюзионное использование клобетазола пропионата индуцировало более сильную вазоконстрикцию по сравнению с аналогичным нанесением триамцинолона ацетонида [16]. Значительное его влияние на дермальную васкуляризацию было под-

Таблица 1

Активность ТКС, определенная по степени вазоконстрикции

Лекарственное средство	Лекарственная форма	Активность ТКС согласно Американской классификации	Средний индекс вазоконстрикции (шкала от 1 до 4)
Клобетазола пропионат	Мазь	«Очень сильный» (класс I)	3,40
Бетаметазона дипропионат	Мазь	«Очень сильный» (класс I)	3,12
Флюоцинонид	Мазь	«Сильный» (класс II)	2,57
Бетаметазона валерат	Мазь	«Сильный» (класс III)	2,52

Примечание. Клобетазола пропионат активнее бетаметазона дипропионата (p = 0,01), флюоцинонида (p = 0,001), бетаметазона валерата (p = 0,001).

тверждено современными объективными методами. Выраженное снижение циркуляции в сосудах дермы зарегистрировано с помощью лазерной доплерографии при нанесении 0,05 и 0,5 мг/мл клобетазола пропионата по сравнению с плацебо [17]. Изменение электрического сопротивления в исследуемой коже также подтвердило значительное уменьшение кровотока [17].

Глюкокортикоиды обладают противовоспалительной, иммуносупрессивной и антимитотической активностью. Они влияют на рост, дифференцировку и функцию лимфоцитов, ингибируют продукцию цитокинов, супрессируют фибробласты, клетки Лангерганса и эндотелиальные клетки, ингибируют лейкоцитапедез, митотическую активность кератиноцитов [18]. Базальные кератиноциты и клетки Лангерганса, значительно экспрессирующие глюкокортикоидные рецепторы, являются главными мишенями для кортикостероидов в эпидермисе [19, 20]. В результате диффузии глюкокортикоиды проникают через клеточную мембрану в цитоплазму, где взаимодействуют с глюкокортикоидными рецепторами альфа. Затем активированный комплекс рецептор — глюкокортикоид перемещается в ядро и связывается с чувствительным элементом ДНК, усиливая процессы транскрипции генов и синтез белков, вызывающих противовоспалительный эффект (липокортин-1, антагониста рецепторов интерлейкина-1, нейтральной эндопептидазы и пр.). Это так называемый геномный эффект, или трансактивация [21]. За счет трансрепрессии, проявляющейся в результате взаимодействия комплекса рецептор — глюкокортикоид с факторами транскрипции, активирующимися под влиянием медиаторов воспаления, уменьшается образование провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1—6, 9, 11, фактора некроза опухоли альфа, фосфолипазы A_2 , молекул адгезии и пр.) [21, 22]. Существует предположение, что побочные эффекты глюкокортикоидов обусловлены преимущественно трансактивацией генов [21].

Механизм действия клобетазола пропионата был изучен в эксперименте. Его внегеномный эффект исследовали *in vitro* на культуре клеток крови в сравнении с другими ТКС [23]. Количественно определить внегеномный механизм кортикостероидов возможно при оценке изменений параметров клеточного обмена мононуклеаров [24]. В результате исследования было показано, что клобетазола пропионат в незначительной концентрации обладает более выраженным внегеномным потенциалом, чем бетаметазон и дексаметазон [23]. Изменение продукции интерлейкина-6, который играет важную роль в иммунном ответе и в острой фазе аллергического воспаления, позволило показать выраженное геномное действие клобетазола пропионата в низких концентрациях в сравнении с бетаметазоном и дексаметазоном [23]. Экспериментальные ис-

следования показали, что клобетазола пропионат в значительно меньших концентрациях обладает более выраженной по сравнению с другими наружными кортикостероидами силой действия [23]. Это может быть объяснено прежде всего структурой его молекулы, в том числе этерификацией в позиции 17 альфа, приводящей к высокой тропности к глюкокортикоидному рецептору альфа, и значительной липофильностью клобетазола пропионата, способствующей лучшей диффузии и встраиванию в биологические мембраны [25].

Эффективность клобетазола пропионата в терапии псориаза

Применение клобетазола пропионата в клинической практике началось в 1973 г., первоначально его использовали для кратковременного лечения воспалительных зудящих стероидочувствительных дерматозов умеренной и тяжелой степени течения [9]. В дальнейшем спектр применения значительно расширился, но все-таки большая часть исследований посвящена изучению его эффективности при лечении псориаза. Проводили сравнительное изучение эффективности клобетазола пропионата с другими ТКС, оценивали возможность применения интермиттирующих методик, эффективность и преимущества различных лекарственных форм [26—30].

ТКС являются одним из основных средств наружной терапии псориаза. Среди 650 опрошенных больных псориазом 79% получали наружную стероидную терапию препаратами различной силы действия, при этом 46% больных использовали «очень сильные» ТКС [31]. Клобетазола пропионат рекомендовал себя как высокоэффективное средство в лечении псориаза умеренной и тяжелой степени течения, резистентного к другим топическим стероидам [13]. В настоящее время в США он остается, несмотря на появление новых лекарственных средств, препаратом выбора наружного лечения псориаза [10].

При лечении псориаза клобетазола пропионат значительно превосходил по эффективности «сильные» ТКС (II и III классы по Американской классификации). После 2 нед. лечения кремом клобетазола пропионата отмечался регресс кожных высыпаний на 75% у 42,9% больных, тогда как в группе пациентов, использовавших наружно хальцинонид крем (II класс), такой эффект имел место только у 15,8% ($p < 0,001$) [32]. Через 2 нед. после окончания лечения рецидив наблюдали у 62,9% пациентов, получавших лечение хальцинонидом, и только у 3,2% пациентов, использовавших клобетазола пропионат [32]. Значительный эффект от применения мази и крема клобетазола пропионата в течение 2 нед. был зарегистрирован у 95 и 66% больных соответственно, эффективность мази и крема флюоцинонид (II класс) составила 64 и 46% соответственно ($p < 0,05$) [26]. Через неделю после лечения достигнутый эффект сохранялся у 89% больных, получавших

клубетазола пропионат, и только у 41% больных, использовавших флюоцинонид ($p \leq 0,001$) [26]. При сравнении мази клубетазола пропионата и бетаметазона валерата (III класс) было установлено, что ремиссия в первой группе пациентов была на 1—2 нед. продолжительнее [33].

Наибольший интерес представляют сравнительные исследования эффективности при псориазе «очень сильных» ТКС. Так, L. Gir и A. Hamfelt изучали эффективность клубетазола пропионата и бетаметазона дипропионата в виде мази [34]. В конце двухнедельного исследования при аппликации препаратов 2 раза в день они отметили сопоставимую эффективность исследованных средств. В другом исследовании после 2 нед. применения клубетазола пропионата и бетаметазона дипропионата улучшение более чем на 75% было зарегистрировано у 70 и 50% больных соответственно ($p < 0,001$) [35]. У пациентов, применявших клубетазола пропионат, наблюдался более стойкий терапевтический эффект. Рецидивирование процесса было отмечено при одинаковых сроках наблюдения у 41 из 72 пациентов группы бетаметазона дипропионат и только у 7 из 72 пациентов группы клубетазола пропионат [35].

Наиболее распространенная методика лечения псориаза мазью и кремом клубетазола пропионата заключается в аппликациях 2 раза в день ежедневно в течение 2 нед. Суммарная доза препарата не должна превышать 50 г в неделю. Повторение таких курсов лечения через 1 нед. отдыха позволяло в конце третьего курса добиться практически полной клинической ремиссии у 67% больных псориазом умеренной и тяжелой степени [13].

При лечении псориаза широко используются различные варианты светолечения. Использование клубетазола пропионата в качестве дополнительной терапии в сочетании с фототерапией значительно улучшало результаты лечения. Совместное применение крема клубетазола пропионата и УФ-излучения было более эффективным по сравнению с лечением увлажняющим средством и фототерапией [36]. Аппликации мази клубетазола 2 раза в день в течение 1 нед. до проведения ПУВА-терапии позволило снизить среднее число сеансов ПУВА до 7,2, тогда как в группе пациентов, использовавших до лечения увлажняющее средство, этот показатель составил 13,5 [37].

Интермиттирующие методики терапии псориаза

В настоящее время предложены интермиттирующие методики, позволяющие снизить стероидную нагрузку, продлить по времени ремиссию, свести к минимуму риск нежелательных явлений. L.C.A. Van der Harst и соавт. при ежедневном использовании клубетазола в терапии псориаза в течение 3 нед. отметили сопоставимую эффективность данной методики в сравнении с применением препарата 3 раза в неделю [38]. Напротив, другие иссле-

дователи отмечали, что ежедневное использование клубетазола дает лучший результат по сравнению с интермиттирующими методами. В сравнительном исследовании различных режимов аппликаций клубетазола пациенты первой группы наносили мазь или крем 2 раза в день ежедневно в течение 2 нед., пациенты второй и третьей групп — в 1, 4, 8, 9, 12 и 14-й дни, при этом пациенты второй группы 2 раза в день наносили крем, а пациенты третьей группы 3 раза в день наносили мазь [29]. По окончании лечения было констатировано, что полная ремиссия достигнута в первой группе у 94% больных, во второй и третьей группах — у 59 и 75% соответственно [29]. Интермиттирующая методика аппликациями 3 раза в день крема клубетазола пропионата в 1, 4, 7, 11 и 13-й дни была эффективна у 70% больных стероидорезистентным псориазом [28]. Нанесение препарата 3 раза в день один раз в неделю на остаточные явления псориаза позволило продлить ремиссию до 21 нед. [28]. Из 132 больных псориазом, использовавших 2 раза в неделю клубетазол как поддерживающую терапию, у 75% межрецидивный период составил 3,8 мес., тогда как у больных, находившихся без лечения после разрешения основных проявлений заболевания, средняя продолжительность ремиссии варьировала от 2,2 до 3,3 мес. [29].

Новые лекарственные формы клубетазола пропионата в терапии псориаза

Терапевтический эффект местного кортикостероида во многом зависит от выбора лекарственной формы, определяющей глубину проникновения препарата в кожу. Максимальную глубину проникновения имеет мазь, меньшую — крем. Все остальные известные формы (эмульсия, лосьон, шампунь и пр.) действуют достаточно поверхностно. С учетом того, что риск развития побочных эффектов прямо пропорционален глубине проникновения, нередко предпочтение отдается более безопасным формам. В США клубетазола пропионат, помимо мази и крема, имеет и другие лекарственные формы: увлажняющий крем, гель, раствор, лосьон, аэрозоль, мыло и шампунь. Все они содержат основное вещество в концентрации 0,05.

В последнее время большая часть публикаций посвящена использованию при лечении псориаза новых лекарственных форм клубетазола пропионата (табл. 2). При поражении кожи волосистой части головы доказана эффективность шампуня [27, 39—42]. При умеренно выраженном процессе его использовали один раз в день в течение 4 нед., применение 2 раза в неделю было достаточным у пациентов с минимальным поражением кожи волосистой части головы [40]. Значительный терапевтический эффект наблюдали у 83,9% пациентов. Межрецидивный период при такой методике лечения составил 141 день, тогда как тот же показатель в группе, получавшей плацебо, — 30,5 дня ($p < 0,0001$). Стойкая клиническая ремиссия отмече-

Таблица 2

Лекарственные формы клобетазола пропионата в терапии дерматозов

Лекарственная форма	Дерматозы
Мазь	Псориаз, экзема, саркоидоз, красная волчанка, парапсориаз, грибовидный микоз, склероатрофический лишай вульвы, алопеция, острая язва вульвы, красный плоский лишай
Крем	Псориаз, экзема, аллергический контактный дерматит, красная волчанка, липоидный некробиоз, кольцевидная гранулема, акродерматит пустулезный Аллопо, актинический ретикулоид, буллезный пемфигоид Лёвера
Увлажняющий крем	Атопический дерматит, псориаз
Гель	Псориаз, красный плоский лишай
Лосьон	Атопический дерматит, псориаз, липоидный некробиоз, кольцевидная гранулема, претибиальная микседема
Шампунь	Псориаз волосистой части головы, себорейный дерматит
Раствор	Афтозный стоматит, красный плоский лишай с поражением полости рта
Аэрозоль	Псориаз гладкой кожи
Мыло	Псориаз волосистой части головы и гладкой кожи, алопеция

на через 6 мес. У 40,3% пациентов основной группы и только у 11,6% — контрольной ($p < 0,001$) [40]. Безопасность лечения шампунем клобетазола пропионат была сопоставима с безопасностью плацебо [39, 40, 42]. По эффективности лечения псориаза кожи волосистой части головы шампунь не уступал гелю клобетазола пропионата [42]. В отличие от последнего шампунь не вызывал атрофию кожи и угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Кроме того, при использовании шампуня клобетазола пропионата пациенты отмечали значительное улучшение качества жизни, были удовлетворены косметическими свойствами продукта и собирались использовать его в будущем при повторении процесса [41].

В исследовании эффективности аэрозоля клобетазола пропионата участвовал 731 больной псориазом с поражением кожного покрова от 3 до 20% [43]. Средство наносили 2 раза в день в течение 4 нед. Полная клиническая ремиссия была достигнута у 80% пациентов, 94% больных были удовлетворены результатами лечения. Исследователи не отмечали местных и системных побочных эффектов, вызываемых ТКС [43]. Хороший терапевтический эффект у большинства больных был достигнут при использовании аэрозоля в комплексной терапии с биологическими агентами при лечении псориаза тяжелой и очень тяжелой степени течения [44]. Аэрозоль клобетазола пропионата значительно превосходил по эффективности комбинированную мазь, содержащую 0,005% кальципотриола и 0,064% бетаметазона дипропионата [45]. Через 4 нед. лечения полная клиническая ремиссия констатирована у 75 и 45% больных соответственно ($p = 0,03$).

В терапии псориаза кожи волосистой части головы и гладкой кожи клобетазола пропионат также использовали в виде мыла, которое оказалось доста-

точно эффективным и обладающим благоприятным профилем безопасности [46—48]. Применение его дважды в день в течение 2 нед. приводило к регрессу всех проявлений болезни и значительно превосходило по эффективности плацебо [47, 48].

Необходимо подчеркнуть, к «очень сильному» классу ТКС относят только крем и мазь клобетазола пропионата, остальные лекарственные формы менее активны. Однако они удобны в применении, хорошо переносятся, обладают хорошими косметическими свойствами и приемлемым профилем безопасности. Поэтому больные псориазом, особенно при поражении кожи волосистой части головы, выбирают новые лекарственные формы, предпочитая их классическим крему и мази.

Эффективность клобетазола пропионата в терапии стероидочувствительных дерматозов

Клобетазола пропионат широко применяется в терапии аллергических заболеваний кожи. Он был эффективен при лечении аллергического контактного дерматита [49]. Больные с тяжелым течением экземы предпочитали клобетазол дексаметазону, несмотря на предположительно более высокий риск развития побочных эффектов [50]. При упорной экземе кистей ежедневное использование клобетазола 2 раза в день позволило добиться разрешения процесса у 82% больных за 2 нед. лечения, через 3 нед. клиническая ремиссия наступила у 90% пациентов [51]. В ряде сравнительных исследований эффективность клобетазола в лечении экземы значительно превосходила терапевтический эффект «сильных» ТКС [26, 34].

При лечении атопического дерматита средней и тяжелой степени течения высокую эффективность показал клобетазола пропионат в виде увлажняющего крема [52]. Его наносили 2 раза в день

в течение 4 нед. Уже на 4-й день лечения отмечали значительное снижение интенсивности гиперемии, зуда, разрешались папулезные элементы, шелушение, уменьшалась сухость кожных покровов. На 8-й день лечения отмечался выраженный регресс очагов лихенификации. Улучшение в клинической картине при использовании клобетазола было более выраженным по сравнению с плацебо ($p \leq 0,006$) [52]. По окончании лечения клобетазолом пациенты оценили его результаты как «хорошие» и «превосходные» в 84% случаев, аналогичная оценка в группе плацебо регистрировалась только в 29% случаев ($p \leq 0,002$) [52]. В течение 2 нед. после прекращения терапии у больных, получавших клобетазол, продолжался регресс остаточных явлений. Высокую эффективность лосьона клобетазола, сопоставимую с эффективностью увлажняющего крема, отмечали при двухнедельном лечении атопического дерматита средней и тяжелой степени течения [53].

За несколько десятилетий использования клобетазола пропионата его применяли при различных воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Мазь и крем были эффективны в лечении дискоидной красной волчанки, параспориоза, грибковидного микоза, саркоидоза [13, 54–56]. Использование крема и лосьона клобетазола приводило к разрешению инфильтрации при липоидном некробиозе, кольцевидной гранулеме, претибиальной микседеме [57, 58]. У больных пустулезным акродерматитом Аллопо, актиническим ретикулоидом получен хороший ответ на терапию кремом клобетазола, тогда как предыдущее лечение другими ТКС было неэффективно [59, 60]. Восстановление роста волос при очаговой алопеции отмечали у 89% пациентов, использовавших мыло клобетазола пропионата 2 раза в день 5 дней в неделю в течение 12 нед. [61]. Отдаленные результаты, прослеженные в течение 12 нед., свидетельствовали о стойкости клинического эффекта и улучшении индекса роста волос после окончания лечения. Мазь клобетазола, наносившаяся под окклюзию, была эффективна при тотальной и универсальной алопеции [62]. Использование шампуня клобетазола 2 раза в неделю в сочетании с кетоконазолом приводило к регрессу явлений себорейного дерматита [63].

Различные лекарственные формы клобетазола пропионата давали хорошие результаты при лечении поражений слизистых оболочек. У 95% пациентов с атрофическим и эрозивно-язвенным красным плоским лишаем слизистой полости рта после 2 мес. лечения клобетазола пропионатом, растворенным в биоадгезивном геле, отмечалось клиническое и симптоматическое улучшение [64]. Аппликации клобетазола в виде дентальной пасты в сочетании с миконазолом в течение 3 нед. приводили к регрессу проявлений красного плоского лишая полости рта [65]. Полоскания полости рта водным раствором клобетазола с нистатином по 5 мин. 3 раза в день

ежедневно при высыпаниях красного плоского лишая на слизистой через 6 нед. лечения приводило к значительному улучшению у 85% пациентов [66]. Устранения остаточных явлений добивались полосканиями один раз в день. В течение 5 дней отмечали исчезновение боли и эпителизацию эрозий при лечении клобетазолом афтозного стоматита [67]. Значительное уменьшение проявлений острой язвы вульвы у девочки 13 лет наблюдали через 4 дня терапии аппликациями мази клобетазола в сочетании с гелем лидокаина 4 раза в день [68].

В мультицентровых, рандомизированных, контролируемых исследованиях была показана достаточная эффективность клобетазола пропионата в качестве монотерапии при буллезном пемфигоиде [69, 70]. Причем данное лечение не вызывало каких-либо значимых местных и общих побочных явлений. Это позволило обосновать новую стратегию лечения буллезного пемфигоида, согласно которой клобетазол является препаратом первой линии терапии при легком и среднем течении процесса [69]. Системную терапию необходимо назначать только в тяжелых случаях и при резистентности к местной терапии. Такой подход позволит избежать серьезных осложнений, вызываемых системной кортикостероидной терапией, особенно у пожилых пациентов. P. Joly и соавт. обследовали 312 больных буллезным пемфигоидом с умеренными проявлениями и с распространенным процессом [70]. Лечение проводили по двум схемам: стандартная — 40 г крема клобетазола в сутки в течение 12 мес., вторая — 10–30 г в сутки в течение 4 мес. Эффективность обеих схем лечения составила 100 и 98% соответственно [70]. Исследователи пришли к выводу, что методика с использованием средних дозировок наиболее эффективна у больных с умеренными проявлениями, она позволяет добиваться улучшения процесса при 70% снижении кумулятивной дозы кортикостероида, что значительно снижает риск смерти и серьезных для жизни осложнений [70]. Четырем пациентам с распространенным буллезным пемфигоидом, которые ранее получали системную терапию преднизолоном, в результате чего развились осложнения, после отмены системной терапии рекомендовали крем клобетазола пропионата 20 г в сутки [71]. Терапия в течение 5–12 мес. привела к регрессу процесса без каких-либо побочных эффектов. В ряде случаев с хорошим эффектом использовали сочетание клобетазола 30 г в сутки с метотрексатом 20 мг в неделю [72].

Клобетазола пропионат был эффективен при лечении склероатрофического лишая вульвы. Заболевание неизвестной этиологии, развивающееся, как правило, у женщин в постменопаузе, сопровождается зудом, жжением, дизурией, снижением чувствительности. При длительном течении в очагах склероатрофического лишая может развиваться плоскоклеточный рак. Все известные методы лечения

не дают желаемых результатов. При использовании мази клобетазола пропионата в течение 6 мес. У пожилых женщин по окончании лечения регресс клинических проявлений наблюдали у 55,5% пациентов, разрешение субъективных ощущений — у 85% [73]. Через 6 мес. после окончания лечения клинические проявления отсутствовали у 41% и субъективные ощущения — у 74% пациенток. Эффективность лечения в течение 3 мес. была недостаточной [73]. Терапия аппликациями мази клобетазола приводила к значительному улучшению состояния и разрешению субъективных ощущений, по данным разных авторов, у 85 и 93% больных, получавших лечение на протяжении 6 мес.; частота рецидивов в течение полугода после прекращения терапии не превышала 5% [74, 75]. С. Renaud-Vilmer и соавт. наблюдали 79 женщин, страдающих склероатрофическим лихеном вульвы, в сроки от 2 мес. до 19 лет [76]. Мазь клобетазола использовали 2 раза в день в течение 3 мес., затем 3 раза в неделю до полной ремиссии. Если лечение необходимо было продолжить более 12—18 мес., частоту аппликаций снижали до 2 раз в неделю. В целом полный регресс проявлений заболевания наблюдали у 45 (54%) пациенток. Для достижения ремиссии 32% пациенток понадобилось 3 года, 58% пациенток — 6 лет терапии. После прекращения лечения клобетазолом у 50% больных развивался рецидив заболевания через 16 мес., а у 84% — после 4 лет. Наблюдение за пациентками не выявило случаев побочных явлений и осложнений, а также случаев развития плоскоклеточного рака. Результаты исследований свидетельствовали, что длительное (минимум 6 мес.) использование мази клобетазола пропионата эффективно и безопасно, кроме того, оно снижает риск развития плоскоклеточного рака в очагах склероатрофического лихена вульвы. Высокую эффективность клобетазола отмечали при лечении склероатрофического лихена у детей, при этом наблюдение за пациентами в течение 5 лет показало хороший профиль безопасности терапии [77].

Местные и системные побочные эффекты

С повышением активности ТКС возрастает риск развития нежелательных побочных эффектов. К местным побочным эффектам относятся атрофия кожи, стрии, эритема и телеангиэктазии, гипертрихоз, угревая сыпь, периоральный дерматит, замедление заживления ран, инфекционные осложнения и пр. [78]. Развитие нежелательных явлений обусловлено торможением пролиферации фибробластов и синтеза коллагена, подавлением пролиферативной активности кератиноцитов и лимфоцитов [79, 80]. Кортикостероидная терапия также нарушает дифференцировку кератиноцитов, повышает активность ферментов рогового слоя, что способствует истончению последнего и приводит к нарушению барьерной функции эпидермиса [81,

82]. При длительном использовании ТКС на обширных участках кожи могут развиваться системные осложнения — угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы, синдром Иценко — Кушинга, стероидный диабет, катаракта, глаукома, артериальная гипертензия [83]. Развитие системных осложнений связано с попаданием кортикостероида в кровяное русло и зависит от системной абсорбции препарата, способности связываться с транспортными белками, биодоступности и скорости метаболизма [84].

Учитывая высокую активность клобетазола, вопросам изучения безопасности препарата было уделено большое внимание. Исследование с помощью ультразвукографии и оптической когерентной томографии кожи молодых здоровых женщин-добровольцев, наносивших клобетазол 2 раза в день в течение 28 дней, показало истончение кожных покровов [85]. Однако через 28 дней после отмены препарата толщина кожи вернулась к исходным показателям. При кратковременном воздействии на здоровую кожу добровольцев клобетазола один раз в сутки в течение 3 дней не отмечали клинических изменений и изменения трансэпидермальной потери жидкости [86]. Тем не менее при механическом повреждении эпидермиса уровень трансэпидермальной потери жидкости был выше по сравнению с группой контроля, использовавшей индифферентные мази [86]. Нанесение клобетазола пропионата на кожу мышей в течение 9 дней приводило к выраженным нарушениям функции эпидермального барьера [86]. Учитывая иммуносупрессивный эффект ТКС и их широкое использование в терапии псориаза, в том числе в сочетании с фототерапией, оценивали риск индуцированного УФ-облучением канцерогенеза при их применении [87]. В эксперименте на безволосых мышках, подвергавшихся УФ-облучению с одновременным нанесением клобетазола, были показаны фотопротективные свойства препарата, который защищал кожу мышей от облучения и снижал риск развития опухолей [87]. В исследовании контактной аллергии на кортикостероиды был установлен очень низкий риск развития сенсибилизации при использовании клобетазола пропионата [88].

Гистологическое исследование биоптатов очагов поражения стероидочувствительных дерматозов после терапии клобетазолом 2 раза в день в течение 2 нед. показало значительное уменьшение толщины эпидермиса, тем не менее клинических признаков атрофии не отмечалось [89]. Местные побочные эффекты при использовании клобетазола пропионата регистрировались достаточно редко. В нескольких клинических исследованиях при лечении клобетазолом 926 больных выявлены нежелательные явления у 24 (2,6%) из них [26, 29, 32, 34]. Жжение и зуд в местах нанесения препарата отмечали 14 больных, у 3 развилась пиодермия,

у 2 — атрофия кожи, у 2 — наблюдали трещины, стрии, телеангиэктазии, у 3 — контактный дерматит. Описаны единичные случаи ограниченного гипертрихоза, гипопигментации [90]. Полоскания водным раствором клобетазола полости рта при красном плоском лишае сопровождались развитием кандидоза слизистой [66, 91].

Системные побочные эффекты кортикостероидов, как правило, развиваются при длительном применении на обширных участках кожи, либо на участках кожного покрова с высокой степенью резорбции в дозировках, превышающих максимально допустимые, либо с использованием окклюзии. Следует отметить, что абсорбция лекарственных препаратов на пораженных участках кожи значительно превосходит всасывание с нормальной кожи. Опыт применения «очень сильных» ТКС свидетельствует о способности их угнетать ГГН-систему в ряде случаев даже в терапевтических дозировках [92, 93].

У здоровых добровольцев доза клобетазола пропионата 45 г в нед. не влияла на ГГН-систему [12]. В другом исследовании у 6 из 22 больных псориазом и экземой, наносивших крем или мазь клобетазола не более 49 г в нед. на 30% поверхности тела в течение недели, выявили снижение уровня сывороточного кортизола, степень которого зависела от дозировки препарата [13]. Чаще всего угнетение ГГН-системы отмечали в группе пациентов, использовавших препарат в дозе 7 г в сутки, по сравнению с группами с дозами 3,5 и 2 г в сутки. Угнетение ГГН-системы описывали и другие исследователи при использовании клобетазола в дозе менее 50 г в нед. [93]. Снижение содержания кортизола носило транзиторный характер, все исследователи отмечали через 2—3—4 дня после прекращения лечения возвращение его показателей к норме. Необходимо подчеркнуть, что клинически значимых изменений выявлено не было.

Частота системных осложнений возрастала при использовании высоких доз клобетазола. Угнетение ГГН-системы выявили у здоровых добровольцев при нанесении крема или мази в дозе 50 г в нед. [12]. В терапии псориаза использование крема и мази клобетазола свыше максимально допустимых 50 г в нед. в течение 2 нед. 2—3 раза в день привело к снижению уровня утреннего кортизола у 7 (6,2%) из 113 пациентов [26]. Нормализация содержания кортизола наступала через 7 дней после отмены препарата. Выраженное угнетение ГГН-системы отмечали у больных, страдающих тяжелым псориазом с поражением 10—50% кожного покрова, применявших крем или мазь в дозах 100—300 г в нед. в течение длительного времени (от 10 нед. до года) [94]. Случаи развития синдрома Иценко—Кушинга, как правило, связаны с применением клобетазола в течение длительного времени или в дозах, превышающих в несколько раз предельно допустимые.

Описаны случаи развития данного синдрома у больных псориазом при использовании препарата в дозе более 100 г в нед., а также у больного псориазом с нарушением функции печени, применявшего клобетазол в дозе 30 г в неделю в течение 5 лет [95, 96].

Следует отметить, что в большинстве исследований использование клобетазола пропионата не приводило к развитию нежелательных побочных явлений. При рациональном применении он обладал благоприятным профилем безопасности даже при длительном нанесении на слизистые оболочки и в педиатрической практике. Подавляющее большинство побочных эффектов зарегистрировано при использовании крема и мази. Описания нежелательных явлений при использовании других лекарственных форм клобетазола носят единичный характер.

Заключение

Клобетазола пропионат (Дермовеит™) — топический кортикостероид, характеризующийся высокой противовоспалительной, антипролиферативной и иммуносупрессивной активностью. Как в Американской, так и в Европейской классификациях он включен в группу «очень сильных» ТКС. По способности провоцировать вазоконстрикцию он значительно превосходит «сильные» и «очень сильные» ТКС. Применяется для лечения широкого спектра дерматозов. Однако большая часть исследований посвящена изучению его эффективности при псориазе. До настоящего времени в США он остается препаратом выбора наружного лечения псориаза умеренной и тяжелой степени. По эффективности при данной нозологии клобетазол значительно превосходит «сильные» ТКС. В ряде случаев терапия клобетазолом приводила к более стойким результатам лечения, увеличивая продолжительность ремиссии, по сравнению с «очень сильным» ТКС — бетаметазона дипропионатом. Стандартная схема лечения псориаза — аппликации 2 раза в сутки в течение 2 нед. (максимально допустимая доза 50 г в нед.). Затем рекомендуется переходить на интермиттирующие методики, позволяющие при снижении стероидной нагрузки улучшать результаты лечения и продлевать ремиссию. В последние годы все чаще в терапии псориаза используют новые лекарственные формы клобетазола (аэрозоль, шампунь, мыло и др.), характеризующиеся высокой эффективностью, хорошим профилем безопасности и приемлемыми косметическими свойствами.

Клобетазол высокоэффективен в терапии распространенной экземы, торпидной экземы кистей, тяжелого атопического дерматита. Значительных результатов добивались при использовании клобетазола в терапии дерматозов, резистентных к большинству топических стероидов, для лечения которых рекомендуют «очень сильные» ТКС (ладонно-подошвенный псориаз, дисгидроз, красный плоский

лишай, кольцевидная гранулема, липоидный некробиоз, ограниченный нейродермит, саркоидоз, келоиды). Регресс клинических проявлений отмечали при лечении липоидного некробиоза, кольцевидной гранулемы, саркоидоза кожи, эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая. Разработана новая стратегия терапии буллезного пемфигоида, согласно которой при легком и среднетяжелом течении рекомендуется использовать клобетазол в качестве монотерапии, что позволяет избежать развития побочных эффектов системной кортикостероидной терапии. Высокоэффективным средством, обладающим приемлемым профилем безопасности, показал себя клобетазол при длительной терапии (не менее 6 мес.) склероатрофического лишая вульвы. Помимо улучшения состояния больных и разрешения клинических проявлений клобетазол предотвращал развитие плоскоклеточного рака.

При рациональном использовании клобетазол практически не дает побочных эффектов. Терапия в течение короткого времени (менее 3 нед.) была безопасной, отмечали минимальные осложнения, преимущественно в виде жжения и зуда. При длительном использовании возможно развитие атрофии, риск которой сопоставим с риском атрофии при использовании других сильных ТКС. В терапевтических дозах клобетазол мог вызывать угнетение ГН-системы, но при коротких курсах изменения носили транзиторный характер и самостоятельно регрессировали через несколько дней после отмены препарата. Развитие серьезных системных осложнений наблюдали при использовании препарата в течение очень длительного срока (несколько лет) и в очень высоких дозах (более 100 г в нед.). Побочные действия описаны в основном при лечении кремом и мазью, другие лекарственные формы давали в единичных случаях.

В заключение следует отметить, что терапевтический эффект клобетазола пропионата при рациональном использовании значительно превышает вероятные побочные эффекты. Ниже мы приводим основные правила, соблюдение которых позволит эффективно и безопасно применять крем и мазь клобетазола пропионата (Дермовеит™) в лечении стероидочувствительных дерматозов:

- использовать ежедневно 2 раза в день не более 2 нед.;
- максимальная доза препарата 50 г в нед.;
- после 2 нед. применения или раньше при разрешении высыпаний переходить на интермиттирующие методики или рассмотреть замену на более слабые ТКС;
- при длительном использовании интермиттирующих методик периодически оценивать состояние ГН-системы;
- не использовать под окклюзию;
- с осторожностью применять у больных с нарушением функции печени.

Литература

1. Sulzberger M.B., Witten V.H. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1952; 19: 101–102.
2. Yohn J.J., Weston W.L. Topical glucocorticosteroids. *Curr Probl Dermatol* 1990; 2: 31–63.
3. McKenzie A.W., Stoughton R.B. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol* 1962; 86: 606–10.
4. Yang S., Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr Vas Pharmacol* 2004; 2(1): 1–12.
5. Cornell R.C., Stoughton R.B. Correlation of the skin blanching assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 63–67.
6. Белоусова Т.А., Кочергин Н.Г., Кривда А.Ю. Кортикостероидные препараты для наружного применения. *Рос журн кож вен бол* 1998; 3: 78–79.
7. Robertson D.B., Maibach H.I. Topical corticosteroids. *Int J Dermatol* 1982; 21: 59–67.
8. Hengge U.R., Ruzicka T., Schwartz R.A., Cork M.J. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1–15.
9. Gordon M.L. The role of clobetasol propionate emollient 0.05% in the treatment of patients with dry, scaly, corticosteroid-responsive dermatoses. *Clin Ther* 1998; 20(1): 26–39.
10. Pearce D.J., Stealey K.H., Balkrishnan R., Fleischer A.B.Jr., Feldman S.R. Psoriasis. treatment in the United States at the end of the 20th century. *Int J Dermatol* 2006; 45: 370–374.
11. Barnes P.J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: Molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998; 94: 557–572.
12. Carruthers J.A., August P.J., Staughton R.C. Observations on the systemic effect of topical clobetasol propionate (Dermovate). *Br Med J* 1975; 25: 203–204.
13. Olsen E.A., Cornell R.C. Topical clobetasol-17-propionate: review of its clinical efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 246–255.
14. Hehir M., duVivier A., Eilon L. Investigation of the pharmacokinetics of clobetasol propionate and clobetasone butyrate after a single application of ointment. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8: 143–151.
15. Jacobson C., Cornell R.C., Savin R.C. A comparison of clobetasol propionate 0.05 percent ointment and an optimized betamethasone dipropionate 0.05 percent ointment in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1986; 37: 213–220.
16. Sommer A., Lucassen G.W., Houben A.J., Neumann M.H. Vasoconstrictive effect of topical applied corticosteroids measured by laser Doppler imaging and reflectance spectroscopy. *Microvasc Res* 2003; 65: 152–159.
17. Emtestam L., Kuzmina N., Talme T. Evaluation of the effects of topical clobetasol propionate by visual score, electrical impedance and laser Doppler flowmetry. *Skin Res Technol* 2007; 13: 73–78.
18. Falkenstein E., Tillmann H.C., Christ M., Feuring M., Wehling M. Multiple actions of steroid hormones—a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol. Rev* 2000; 52: 513–556.
19. Serres M., Viac J., Schmitt D. Glucocorticoid receptor localization in human epidermal cells. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 140–146.
20. Hoetzenecker W., Meingassner J.G., Ecker R., Stingl G., Stuetz A., Elbe-Burger A. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 673–684.
21. Barnes P.J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: Molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998; 94: 557–572.
22. Croxtall J.D., Choudhury Q., Flower R.J. Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 289–298.
23. Naumann L., Feist E., Straub R.H., Burmester G.R., Buttgerit F. Potencies of topical glucocorticoids to mediate genomic and nongenomic effects on human peripheral blood mononuclear cells. *Biochem. Pharmacol.* 2006; 71: 530–539.
24. Schmid D., Burmester G.R., Tripmacher R., Kuhnke A., Buttgerit F. Bioenergetics of human peripheral blood mononuclear cell metabolism in quiescent, activated, and glucocorticoid-treated states. *Biosci Rep* 2000; 20: 289–302.
25. Portner M., Mollmann H., Rohdewald P. Glucocorticoid receptors in human synovial tissue and relative receptor affinities of glucocorticoid-21-esters. *Pharm Res* 1988; 5: 623–627.

26. Jegasothy B., Jacobson C., Levine N. Clobetasol propionate versus fluocinonide creams in psoriasis and eczema. *Int J Dermatol* 1985; 24: 461—465.
27. Griffiths C.E., Finlay A.Y., Fleming C.J., Barker J.N., Mizzi F., Arsonnaud S. A randomized, investigator-masked clinical evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate 0.05% shampoo and tar blend 1% shampoo in the treatment of moderate to severe scalp psoriasis. *J Dermatol Treat* 2006; 17: 90—95.
28. Hradil E., Lindstrom C., Moller H. Intermittent treatment of psoriasis with clobetasol propionate. *Acta Derm Venereol* 1978; 58: 375—377.
29. Svartholm H., Larsson L., Frederiksen B. Intermittent topical treatment of psoriasis with clobetasol propionate («Dermovate»). *Curr Med Res Opin* 1982; 8: 154—157.
30. Lowe N., Feldman S.R., Sherer D. Clobetasol propionate lotion, an efficient and safe alternative to clobetasol propionate emollient cream in subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Dermatol Treat* 2005; 16: 158—164.
31. Pearce D.J., Spencer L., Hu J., Balkrishnan R., Fleischer A.B. Jr, Feldman S.R. Class I topical corticosteroid use by psoriasis patients in an academic practice. *J Dermatol Treat* 2004; 15: 235—238.
32. Bleeker J Double-blind comparison between two new topical corticosteroids, halcinonide 0.1% and clobetasol propionate cream 0.05%. *Curr Med Res Opin* 1975; 3: 225—228.
33. Corbett M.F. The response of psoriasis to betamethasone valerate and clobetasol propionate: A 6—month controlled study. *Br J Dermatol* 1976; 94(suppl 12): 89—93.
34. Gip L., Hamfelt A. Studies on the efficacy and adrenal effects of Diprolene ointment 0.05 percent and Dermovate ointment 0.05 percent in patients with psoriasis or other resistant dermatoses. *Cutis* 1984; 33: 215—223.
35. Jacobson C., Cornell R.C., Savin R.C. A comparison of clobetasol propionate .05% ointment and an optimized bethamethasone dipropionate .05% ointment in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1986; 37: 213—220.
36. Larko O., Swanbeck G., Svartholm H. The effect on psoriasis of clobetasol propionate used alone or in combination with UVB. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984; 64:151—154.
37. Gould P.W., Wilson L. Psoriasis treated with clobetasol propionate and photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1978; 98: 133—136.
38. Van der Harst L.C.A., de Jonge H., Pot F. Comparison of two application schedules for clobetasol 17 propionate. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 270—273.
39. Jarratt M., Breneman D., Gottlieb A.B., Poulin Y., Liu Y., Foley V. Clobetasol propionate. shampoo 0.05%: A new option to treat patients with moderate to severe scalp psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 367—373.
40. Poulin Y., Papp K., Bissonnette R., Barber K., Kerrouche N., Villemagne H. Clobetasol propionate shampoo 0.05% is efficacious and safe for long-term control of moderate scalp psoriasis. *J Dermatol Treat* 2010; 21: 185—192.
41. Tan J., Thomas R., Wang B., Gratton D., Vender R., Kerrouche N., Villemagne H. Short-contact clobetasol propionate shampoo 0.05% improves quality of life in patients with scalp psoriasis. *Cutis* 2009 , 83: 157—164.
42. Andres P., Poncet M., Farzaneh S., Soto P. Short-term safety assessment of clobetasol propionate 0.05% shampoo: Hypothalamic—pituitary—adrenal axis suppression, atrophogenicity, and ocular safety in subjects with scalp psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 328—332.
43. Feldman S.R. Effectiveness of clobetasol propionate spray 0.05% added to other stable treatments: add-on therapy in the COBRA trial. *Cutis* 2007; 80(5 Suppl): 20—28.
44. Feldman S.R., Koo J.Y., Johnson L.A., Preston N.J. Clobetasol propionate spray 0.05% add-on therapy to a stable regimen of biologic treatment in patients with moderate to very severe plaque psoriasis. *Cutis* 2009; 84(4 Suppl): 25—32.
45. Menter A., Abramovits W., Colón L.E., Johnson L.A., Gottschalk R.W. Comparing clobetasol propionate 0.05% spray to calcipotriene 0.005% betamethasone dipropionate 0.064% ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 52—57.
46. Bergstrom K.G., Arambula K., Kimball A.B. Medication formulation affects quality of life: A randomized single-blind study of clobetasol propionate foam 0.05% compared with a combined program of clobetasol cream 0.05% and solution 0.05% for the treatment of psoriasis. *Cutis* 2003; 72: 407—411.
47. Gottlieb A.B., Ford R.O., Spellman M.C. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 185—192.
48. Reid D.C., Kimball A.B. Clobetasol propionate foam in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1735—1740.
49. Gandhi M., Kuzel T., Lacouture M. Eosinophilic rash secondary to temsirolimus. *Clin. Genitourin. Cancer* 2009; 7: 34—36.
50. Rogers P.J., Wood S.M., Garrett E.L., Krykant S.P., Haddington N.J., Hayhurst J., Player G.R. Use of nonprescription topical steroids: patients' experiences. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1193—1198.
51. Moiler H., Svartholm H., Dahl G. Intermittent maintenance therapy in chronic hand eczema with clobetasol propionate and flupredniden acetate. *Curr Med Res Opin* 1983; 8: 640—644.
52. Maloney J.M., Morman M.R., Stewart D.M., Tharp M.D., Brown J.J., Rajagopalan R. Clobetasol propionate emollient 0.05% in the treatment of atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1998; 37: 142—144.
53. Breneman D., Fleischer A.B. Jr, Kaplan D., Lebwohl M., Miller B., Pariser D., Rist T., Swinyer L., Liu Y., Foley V. Clobetasol propionate 0.05% lotion in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized evaluation versus clobetasol propionate emollient cream. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 330—336.
54. Kieu V., O'Brien T., Yap L.M., Baker C., Foley P., Mason G., Prince H.M., McCormack C. Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus successfully treated with rituximab. *Australas. J Dermatol* 2009; 50: 202—206.
55. Madan V., August P.J., Chalmers R.J. Efficacy of topical tacrolimus 0.3% in clobetasol propionate 0.05% ointment in therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus: a cohort study. *Drugs* 2008; 68: 1361—1383.
56. Doherty C.B., Rosen T. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Drugs* 2008; 68: 1361—1383.
57. Kruyswijk M.R.J. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Ned Tijdschr Geneesk* 1979; 123: 2163—2168.
58. Goette D.K. Resolution of necrobiosis lipoidica with exclusive clobetasol propionate treatment. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 855—856.
59. White M.I., Main R.A. The treatment of HaUoepau's acrodermatitis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 235—236.
60. Ellis J.P. Actinic reticuloid—squamous cell carcinoma of lung. *Br J Dermatol* 1980; 103(suppl 18): 73—74.
61. Tosti A., Iorizzo M., Botta G.L., Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1243—1247.
62. Tosti A., Piraccini B.M., Pazzaglia M., Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 96—98.
63. Reygagne P., Poncet M., Sidou F., Soto P. Clobetasol propionate shampoo 0.05% in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: results of a pilot study. *Cutis* 2007; 79: 397—403.
64. Conrotto D., Carbone M., Carozzo M., Arduino P., Brocioletti R., Pentenero M., Gandolfo S. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 139—145.
65. Lodi G., Tarozzi M., Sardella A., Demarosi F., Canegallo L., Di Benedetto D., Carrasi A. Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1336—1341.
66. Gonzalez-Moles M.A., Morales P., Rodriguez-Archilla A., Isabel I.R., Gonzalez-Moles S. Treatment of severe chronic oral erosive lesions with clobetasol propionate in aqueous solution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 264—270.
67. Rodriguez M., Rubio J.A., Sanchez R. Effectiveness of two oral pastes for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2007; 13: 490—494.
68. Wetter D.A., Bruce A.J., MacLaughlin K.L., Rogers R.S. Ulcus vulvae acutum in a 13—year-old girl after influenza A infection. *Skinmed* 2008; 7: 95—98.
69. Joly P., Fontaine J., Roujeau J.C. The role of topical corticosteroids in bullous pemphigoid in the elderly. *Drugs Aging* 2005; 22: 571—576.
70. Joly P., Roujeau J.C., Benichou J., Delaporte E., D'Incan M. et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1681—1687.

71. Garcia-Doval I, Conde A, Mayo E, Cruces MJ. Replacing systemic with topical corticotherapy in patients with generalized bullous pemphigoid and serious steroid-induced iatrogenesis *Actas Dermosifiliogr* 2006 Apr; 97(3): 186–8.
72. Reguiat Z., Tchen T., Perceau G., Bernard P. Efficacy of rituximab in a case of refractory bullous pemphigoid. *Ann. Dermatol Venerol.* 2009; 136: 431–434.
73. Diakomanolis E.S., Haidopoulos D., Syndos M., Rodolakis A., Stefanidis K., Chatzipapas J., Michalas S. Vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women: A comparative study fortreating advanced disease with clobetasol propionate 0.05%. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 519–522.
74. Simpkin S., Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulval lichen sclerosus: A possible association with psoriasis. *Australas. J Dermatol* 2007; 48: 28–31.
75. Ayhan A., Guven E.S., Guven S., Sakinci M., Dogan N.U., Kucukali T. Testosterone versus clobetasol for maintenance of vulvar lichen sclerosus associated with variable degrees of squamous cell hyperplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 715–719.
76. Renaud-Vilmer C., Cavelier-Balloy B., Porcher R., Dubertret L. Vulvar lichen sclerosus: Effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol* 2004; 140: 709–712.
77. Patrizi A., Gurioli C., Medri M., Neri I. Childhood lichen sclerosus: a long-term follow-up. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 101–103.
78. Ahn S.K., Bak H.N., Park B.D. et al. Effects of a multilamellar emulsion on glucocorticoid-induced epidermal atrophy and barrier impairment. *J Dermatol* 2006; 33: 80–90.
79. du Vivier A., Phillips H., Hehir M. Applications of glucocorticosteroids. The effects of twicedaily vs once-every-other-day applications on mouse epidermal cell DNA synthesis. *Arch Dermatol* 1982; 118: 305–308.
80. Woodbury R., Kligman A.M. The hairless mouse model for assaying the atrophogenicity of topical corticosteroids. *Acta Derm Venerol* 1992; 72: 403–406.
81. Sheu H.M., Lee J.Y., Kuo K.W., Tsai J.C. Permeability barrier abnormality of hairless mouse epidermis after topical corticosteroid: Characterization of stratum corneum lipids by ruthenium tetroxide staining and high-performance thin-layer chromatography. *J Dermatol* 1998; 25: 281–289.
82. Sheu H.M., Lee J.Y., Chai C.Y., Kuo K.W. Depletion of stratum corneum intercellular lipid lamellae and barrier function abnormalities after long-term topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1997; 136: 884–890.
83. Munro D.D. The effect of percutaneously absorbed steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal function after intensive use in inpatients. *Br J Dermatol* 1976; 12: 67–76.
84. Aalto-Korte K., Turpeinen M. Pharmacokinetics of topical hydrocortisone at plasma level after applications once or twice daily in patients with widespread dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 133: 259–263.
85. Josse G., Rouvrais C., Mas A., Haftek M., Delalleau A., Ferraq Y., Ossant F., George J., Lagarde J.M., Schmitt A.M. A multitechnique evaluation of topical corticosteroid treatment. *Skin Res Technol* 2009; 15: 35–39.
86. Kao J.S., Fluhr J.W., Man M.Q. et al. Shortterm glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: Inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 456–464.
87. Lerche C.M., Philipsen P.A., Poulsen T., Wulf H.C. Topical hydrocortisone, clobetasol propionate, and calcipotriol do not increase photocarcinogenesis induced by simulated solar irradiation in hairless mice. *Exp Dermatol* 2010; 25: 235–239.
88. Uter W., de Pádua C.M., Pfahlberg A., Nink K., Schnuch A., Lessmann H. Contact allergy to topical corticosteroids--results from the IVDK and epidemiological risk assessment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 34–42.
89. Uliasz A., Zeichner J., Soung J., Wong V., Lebwohl M. A single-center, double-blind, randomized trial of the atrophogenic effects of fluocinonide cream 0.1% versus clobetasol propionate cream 0.05% in participants with corticosteroid-responsive dermatoses. *Cutis* 2008; 81: 517–519.
90. Praver S.E., Katz H.I. Guidelines for using superpotent topical steroids. *Am Fam Physician* 1990; 41: 1531–1538.
91. Lo Muzio L., della Valle A., Mignogna M.D., Pannone G., Bucci P., Bucci E., Sciubba J. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: A clinical and pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 611–617.
92. Comell R.C., Stoughton R.B. Six month controlled study of effect of desoximetasone and betamethasone 17-valcrate on the pituitary-adrenal axis. *Br J Dermatol* 1981; 105: 91–95.
93. Pels R., Sterry W., Lademann J. Clobetasol propionate — where, when, why? *Drugs Today* 2008; 44: 547–557.
94. Staughton R.C., August P.J. Cushing's syndrome and pituitary-adrenal suppression due to clobetasol propionate. *Br Med J* 1975; 24: 419–421.
95. Lawlor F., Ramabala K. Iatrogenic Cushing's syndrome-- a cautionary tale. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9:286–289.
96. Gen R., Akbay E., Sezer K. Cushing syndrome caused by topical corticosteroid: a case report. *Am J Med Sci* 2007; 333: 173–174.

*Статья публикуется при поддержке компании
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»*

ДЕРМОВЕЙТ™

клубетазола пропионат крем и мазь 0,05%

ПРЕВОСХОДСТВО В СИЛЕ

При лечении хронических воспалительных дерматозов



- ✓ Очень сильный топический глюкокортикостероид¹
- ✓ Купирование обострения экземы через 3 дня лечения у 71% пациентов²
- ✓ Оригинальный препарат
- ✓ Разрешен с 1 года

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Дермовейт™

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

Международное название: клубетазола пропионат.

Состав Крем для наружного применения 0,5 мг/г, мазь для наружного применения 0,5 мг/г
Фармакологические свойства Глюкокортикостероид для наружного применения. Предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшает воспалительную экссудацию и продукцию лимфокинов, тормозит миграцию макрофагов, снижает интенсивность процессов инфильтрации и грануляции, оказывает местный противовоспалительный, противозудный, противоаллергический и антиэкссудативный эффекты.

Показания к применению Псориаз, экзема (различные формы), красный плоский лишай, дискоидная красная волчанка, заболевания кожи, устойчивые к терапии менее активными глюкокортикостероидами для местного применения.

Способ применения и дозы Крем и мазь наносятся тонким слоем на пораженную кожу один-два раза в день до получения эффекта. Лечение нельзя проводить более 4 недель без оценки необходимости его продолжения. Для лечения обострений кожных заболеваний можно проводить повторные короткие курсы Дермовейтом. Если необходимо продолжение терапии глюкокортикостероидами, следует использовать менее активные препараты.

Побочное действие Длительное назначение глюкокортикостероидов для местного применения в больших дозах или нанесение их на обширные участки кожи может сопровождаться системной абсорбцией с последующим развитием симптомов гиперкортицизма. Риск развития данного осложнения повышен у детей, особенно при применении окклюзионной повязки, при этом пленка может выполнять роль такой повязки. При условии назначения мази Дермовейт взрослым пациентам в дозировке не более 50 г в неделю подавление функции гипофиза и надпочечников имеет транзиторный характер с быстрым их восстановлением сразу после окончания курса лечения. Длительное лечение высокоактивными глюкокортикостероидами для местного применения в больших дозах может вызвать атрофические изменения кожи, в частности, ее истончение,

появление атрофических полос (стрий), дилатацию поверхностных кровеносных сосудов, особенно при наложении окклюзионных повязок и при нанесении препарата на участки кожи со складками, пигментация кожи и гипертрихоз.

Противопоказания Розовые угри, вульгарные угри, рак кожи, узловая чесотка Гайда, периоральный дерматит, перианальный и генитальный зуд, бактериальные, вирусные и грибковые заболевания кожи. Распространенный бляшечный и пустулезный псориаз. Гиперчувствительность к активному и вспомогательным веществам препарата. Возраст до 1 года.

Применение при беременности и в период лактации Глюкокортикостероиды для местного применения не следует применять при беременности длительное время в больших дозах. Безопасность применения клубетазола пропионата в период лактации не установлена.

Особые указания Следует избегать назначения глюкокортикостероидов для местного применения в течение продолжительного времени, особенно при лечении детей младшего возраста. Применение Дермовейта у детей требует наблюдения врача не реже 1 раза в неделю. На лице чаще, чем на других участках тела, могут появиться атрофические изменения кожи в результате длительного применения местных глюкокортикостероидов. При нанесении крема и мази на веки необходимо следить за тем, чтобы препарат не попал в глаза, потому что это может вызвать глаукому. Лечение псориаза глюкокортикостероидами для местного применения может сопровождаться развитием рецидивов заболевания, толерантности к препарату, генерализованной пустулезной формы заболевания, местных или системных токсических реакций из-за нарушения барьерной функции кожи, поэтому особенно важно внимательное наблюдение за пациентом. Крем не рекомендуется разводить.

Взаимодействие с другими препаратами: нет данных.

Форма выпуска: крем, мазь: в тубах по 25 г.

Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

Регистрационное удостоверение П №015790/01 (крем), П №015790/02 (мазь)

1. Европейская классификация потенциальной активности местных глюкокортикостероидов по Miller, Munro.

2. B. Jegasothy, et al. Clobetasol Propionate Versus Fluocinonide Creams in Psoriasis and Eczema, International Journal of Dermatology, 1985, Volume 24 (7): 461-465.

Более подробную информацию можно получить в ЗАО „ГлаксoСмитКляйн Трейдинг“ по адресу: Россия, 121614, Москва, Бизнес-Парк „Крылатские холмы“, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, этаж 5, тел.: +7 (495) 777 89 00, факс: +7 (495) 777 89 01

СУХОСТЬ КОЖИ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ КОСМЕТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ ЛИНИИ «ЭМОЛИУМ»

Н.Д. ОДИНАЕВА, Г.В. ЯЦЫК

Skin dryness in newborns and methods of its correction with the use of the Emolium series of cosmetic products

N.D. ODINAYEVA, G.V. YATSYK

Об авторах:

Н.Д. Одинаева — ведущий научный сотрудник отделения для недоношенных детей Научного центра здоровья детей РАМН, г. Москва, д.м.н.

Г.В. Яцык — главный научный сотрудник отделения для недоношенных детей Научного центра здоровья детей РАМН, г. Москва, д.м.н., профессор

Обобщены современные представления о причинах и механизмах дисфункции барьера кожи у детей в период новорожденности, представлен метод коррекции таких нарушений косметическими средствами базового ухода за кожей линии «Эмолиум», приведены результаты исследования эффективности, переносимости и безопасности применения косметической линии «Эмолиум» для ухода и гигиены кожи новорожденных.

Ключевые слова: барьер кожный, сухость кожи, атопический дерматит, новорожденные, эмоленты, Эмолиум.

The article generalizes the current concepts of reasons and mechanisms of skin barrier dysfunction in newborns, presents a method to correct such disorders with the use of Emolium basic skin care products, and provides results of the efficacy, tolerance and safety study of the Emolium cosmetic line for skin care and hygiene for newborns.

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

Дисфункция кожного барьера, сопровождающаяся сухостью кожи, одна из наиболее частых проблем, наблюдающихся у детей раннего возраста. Сухость кожных покровов у детей — явление, широко распространенное во всем мире, частота встречаемости которого достигает 40% [1]. Существует мнение, что в той или иной степени она наблюдается практически у всех детей [1—4]. Обычно сухость кожи обозначают термином ксероз.

Проявление полиэтиологического симптома сухости кожи определяется как индивидуальными особенностями генетического аппарата, так и физиологической особенностью строения кожи у детей раннего возраста, а также большим количеством факторов внешней среды. Нарушение барьерной функции кожи и связанная с этим сухость имеют место не только при атопическом дерматите, но часто встречаются и у новорожденных, особенно недоношенных детей, а также при нарушении трофики у детей с внутриутробной гипоксией, гипотрофией, ихтиозом [4, 5].

По мнению большинства авторов, сухость кожи обусловлена снижением продукции и секреции

липидов, необходимых для формирования водно-липидной мантии, эпидермальными кератиноцитами, вследствие чего отмечается значительная транскутанная потеря воды. Нарушение кожного барьера также обусловлено дефицитом керамидов, связанным с недостатком гамма-линоленовой кислоты [6, 7]. Патологическая экспрессия сфингомиелина приводит к дефициту керамидов в роговом слое эпидермиса. Снижение содержания керамидов в сочетании с повышенным уровнем свободного холестерина увеличивает сухость кожи [6, 7].

У новорожденного защитные функции кожи недостаточно развиты, а частота поражения кожи определяется анатомо-физиологическими особенностями ее строения. Эпидермис у новорожденных нежный, рыхлый. Зернистый слой развит слабо, что определяет значительную прозрачность кожи новорожденных и ее розовый цвет.

В клетках зернистого слоя имеются кератогиалиновые гранулы, содержащие белок филаггрин, регулирующий процесс ороговения кератиноцитов и образующийся из профилаггрина (полипептид размером 500 кД) в процессе дифференцировки клеток зернистого слоя [8]. Базальный слой кожи новорожденного развит хорошо, однако в связи с недостаточной продукцией меланокортина в первые месяцы,

а иногда годы жизни функция меланоцитов снижается, и они вырабатывают относительно мало меланина, что определяет более светлый цвет кожи. Роговой слой у новорожденных образуется из корнеоцитов, в состав которых входят липиды. Этот слой — тонкий и содержит 13—15% воды. Нижние ряды рогового слоя скреплены липидными структурами и образуют плотную зону, создающую препятствия для трансэпидермальной потери воды (transepidermal water loss — TEWL) и для проникновения в кожу аллергенов, токсинов и микроорганизмов [5, 6].

Сами корнеоциты содержат так называемый естественный увлажняющий фактор, состоящий из смеси аминокислот, их производных, а также минералов, образующихся при гидролизе белка филаггрина [6, 8]. Эти водорастворимые соединения являются гигроскопичными, т. е. задерживают воду. Вода действует как внутриклеточное склеивающее вещество в роговом слое, сохраняя тем самым упругость корнеоцитов и предотвращая десквамацию и образование трещин в поврежденной коже. Уменьшение содержания воды до 10% и ниже приводит к образованию в коже видимых чешуек.

Барьерная функция кожи во многом зависит от строения и состава системы межклеточных липидов. Липиды рогового слоя представлены керамидами, жирными кислотами и холестерином. Керамиды являются важнейшими составляющими билипидного барьера и обладают выраженными противомикробными свойствами [6, 7]. Керамиды синтезируются в особых органеллах, расположенных в кератиноцитах зернистого слоя — ламеллярных тельцах, и в дальнейшем создают прослойки между кератиноцитами [9]. В своем составе керамиды содержат особый тип глицерина — сфингозин, участвующий в регуляции темпов десквамации и влияющий на дифференцировку кератиноцитов [5]. Именно керамиды представляют собой основной барьер, препятствующий TEWL.

Для нормального метаболизма межклеточных липидов кожи требуется кислая среда рогового слоя. Поверхность кожи новорожденных покрыта секретом с реакцией среды, близкой к нейтральной, например в области складок кожи pH составляет 6,7. Лишь через несколько недель pH кожи новорожденных снижается до значения, близкого к таковому у взрослых, — 5,3. Нормальный (кислый) уровень pH благоприятствует синтезу липидов, ответственных за барьерные свойства эпидермиса, а также оказывает противомикробное действие [10]. Повышение уровня pH способствует ухудшению метаболизма липидов кожи и ее инфицированию. В связи с риском поражения кожи и развития в ней инфекции уход за кожей у новорожденных является необходимой потребностью, а не просто косметической и гигиенической потребностью.

Существует несколько механизмов нарушения кожного барьера, обуславливающих выбор наружной терапии. Мгновенный эффект повышения эла-

стичности и мягкости кожи достигается при применении «нефизиологических» липидов, действие которых направлено на резкое снижение TEWL за счет окклюзии [12]. Уменьшение потери воды через поврежденную кожу с помощью физического, водонепроницаемого мембранного барьера не восстанавливает более глубокие нарушения кожного барьера, а в ряде случаев может замедлять процессы заживления кожных повреждений. В то же время водонепроницаемые мембраны способствуют постепенному восстановлению кожного барьера, что свидетельствует о целесообразности их использования во всех случаях повреждения кожи, в основе которых лежит дисбаланс эпидермальных липидов [11].

Научные данные последних лет позволили обосновать необходимость назначения наружной терапии при всех кожных заболеваниях, сопровождающихся ксерозом [12]. Увлажняюще-ожиряющие средства должны обладать высоким профилем безопасности, отличной переносимостью, быть гипоаллергенными, соответствовать международным стандартам разработки и производства, а также содержать натуральный увлажняющий фактор и липиды, обладающие окклюзионными свойствами.

Всем этим требованиям удовлетворяет новейшая разработка в области ухода за сухой и склонной к атопии кожей компании «Непентес» (Польша) — дерматологическая линия косметических увлажняюще-ожиряющих средств ухода за кожей «Эмолиум». Рецептура линии «Эмолиум» разработана с участием дерматологов и педиатров. Косметическая линия «Эмолиум» получила положительную оценку Центра здоровья ребенка (Польша). Линия гипоаллергенна, не содержит красителей и ароматических веществ.

Косметическая линия «Эмолиум» включает крем и эмульсию для тела для ежедневного базового ухода за кожей и специальные крем и эмульсию для ухода за кожей в периоды обострения состояний, связанных с сухостью кожи, содержащие больше жиров и увлажнителей и оказывающие противозудное действие. Кремы имеют более насыщенную текстуру и предназначены для нанесения на небольшие участки кожи. Эмульсии удобны для нанесения на распространенные поражения кожи. Косметическая линия «Эмолиум» включает также щадящие средства гигиены: крем-гель для умывания, применяемый в качестве ежедневного базового средства очищения кожи, и эмульсию для ванн, применяемую в качестве средства очищения кожи в периоды обострения состояний, связанных с сухостью кожи.

Механизм действия средств косметической линии «Эмолиум»:

- увлажнение и удержание воды в коже (мочевина, гиалуроновая и молочные кислоты);
- восстановление гидролипидной пленки кожи (натуральные масла макадамии, карите и авокадо);

- обогащение межклеточными липидами (экстракт огуречника аптечного и кукурузное масло);
- устранение жжения и зуда (кукурузное масло и пантенол).

Увлажнение кожи достигается благодаря мочеvine, входящей состав средств линии «Эмолиум». За счет низкой молекулярной массы она быстро проникает в глубокие слои кожи, обеспечивая выраженную гидратацию. В здоровой коже содержится около 1% мочевины, которая помимо увлажняющего эффекта обладает противовоспалительными свойствами. Кроме того, удержанию воды в коже способствует глицерин, входящий в состав косметических средств линии «Эмолиум».

Полученное из орехов макадамии жирное масло насыщает в глубокие слои кожи фосфолипидами и жирными кислотами: олеиновой (54—65%), пальмитолеиновой (16—23%), пальмитиновой (7—10%), стеариновой (2—5%), линолевой (1—3%), миристиновой (0,4—1,6%), арахидоновой (1,5—3%), а также витаминами группы B, PP. Масло карите питает, смягчает и разглаживает кожу, улучшает микроциркуляцию и стимулирует клеточный метаболизм. Масло авокадо содержит олеиновую (36—80%), пальмитиновую (7—32%), линолевою (6—18%), пальмитолеиновую (2—13%), стеариновую (0,5—1,5%), α -линоленовую (0—5%) кислоты, обладает выраженным увлажняющим и заживляющим свойствами.

Обогащение кожи межклеточными липидами способствует укреплению липидного барьера эпидермиса, ограничивая TEWL, уменьшению ее раздражения за счет Arlasilk® Phospholipid GLA (2,5%), полученного из масла огуречника. Экстракт масла огуречника содержит до 25% γ -линоленовой кислоты, являющейся составным компонентом фосфолипидов в мембранах клеток и керамидов межклеточного цемента.

Противозудное действие косметических средств «Эмолиум» обусловлено аллантоином и триглицеридами кукурузного масла [линолевая (40—48%) и олеиновая (42—45%) кислоты], которое отличается высоким содержанием токоферолов (до 0,1%). Пантенол (провитамин B₅) усиливает защитные свойства внутренних слоев кожи.

Щадящие средства гигиены косметической линии «Эмолиум» содержат жировые добавки, восполняющие дефицит собственных липидов кожи. Использование кремового геля для умывания «Эмолиум» позволяет бережно очистить кожу, не разрушая водно-липидную мантию, не ощелачивая ее. Эмульсия для купания «Эмолиум», имея в своем составе до 90% липидных веществ, доставляет в глубину эпидермиса межклеточные липиды и создает на поверхности кожи липидную пленку, препятствующую TEWL, и, что немаловажно, обладает моющими свойствами.

По нашим данным, уже в периоде новорожденности могут быть выявлены признаки предраспо-

ложенности к развитию атопического дерматита. У новорожденных детей, склонных к аллергическим кожным реакциям, чаще выявляется отягощенный аллергологический анамнез, наблюдается токсическая эритема. У таких детей чаще развивается выраженная сухость кожи.

В отделении Научного центра здоровья детей РАМН проводилось открытое клиническое четырехнедельное исследование эффективности, переносимости и безопасности эмолиентных препаратов «Эмолиум» с участием 30 детей обоих полов в периоде новорожденности (возраст детей на момент назначения этих средств $5 \pm 2,8$ дня): 15 детей с неизменными кожными покровами (1-я группа); 15 — с признаками сухости кожи (2-я группа).

У всех пациентов имелись проявления перинатального поражения центральной нервной системы различной тяжести.

Для ухода и очищения кожи во время исследования пациенты получали крем, специальный крем, эмульсию для тела, специальную эмульсию, кремовый гель для умывания, эмульсию для купания. Другие средства ухода за кожей на период исследования не использовались.

В процессе исследования оценивались следующие свойства препаратов:

- эффективность (на основании уменьшения площади поражения кожи, ее сухости и покраснения, беспокойства ребенка, нарушения сна);
- переносимость (на основании мнения врачей и родителей);
- безопасность (на основании оценки развития нежелательных явлений);
- косметические свойства (легкость нанесения, впитываемость, консистенция, запах).

Состояние кожи оценивалось в начале исследования, а также спустя 1, 2 и 4 нед.

В 1-й группе детям с неизменными кожными покровами с момента поступления в отделение наносили с профилактической целью 2 раза в день или по мере необходимости: крем, эмульсию для тела, средства гигиены — кремовый гель для умывания (в качестве моющего средства, в том числе и после дефекации) и эмульсию для купания (вечером). Ни у одного из пациентов 1-й группы не было отмечено развития сухости кожи. Как врачами, так и родителями были отмечены хорошая переносимость косметических средств линии «Эмолиум», отсутствие нежелательных эффектов, хорошие органолептические свойства препаратов.

Во 2-й группе детям при первых проявлениях сухости кожи наносили 2 раза в день или по мере необходимости: специальный крем (на ограниченные участки поражения кожи), специальную эмульсию (на большую площадь поражения), средства гигиены — кремовый гель для умывания (в качестве моющего средства, в том числе и после дефекации) и эмульсию для купания (вечером).

У пациентов 2-й группы с ограниченными участками сухости и шелушения кожных покровов ($n = 5$) при использовании специального крема было отмечено улучшение уже на вторые сутки от начала применения. Косметические средства продолжали применять до полного исчезновения кожных проявлений, в среднем $3,9 \pm 0,6$ дня (рис. 1).

У пациентов 2-й группы с распространенной формой ксероза сухость и (или) шелушение кожи уменьшились более чем на 50%, уже через 4 дня после начала применения. Проявления сухости кожи полностью регрессировали у всех новорожденных этой группы ($n = 6$) после 1-й нед. терапии специальной эмульсией. У новорожденных с выраженной сухостью кожи и шелушением ($n = 4$) в конце 1-й нед. терапии препаратами «Эмолиум» отмечалось значительное уменьшение интенсивности поражения кожи (сухость кожи сохранялась только на наружной поверхности голеней и бедер), к концу 2-й нед. лечения сухость кожи полностью исчезала (см. рис. 1).

Исследование выявило эффективность применения кремового геля для умывания у новорожденных детей с лактазной недостаточностью ($n = 2$). Учащенный характер дефекации (кратность стула до 10—15 раз в сутки), разжиженная или «водянистая» консистенция стула с кислым pH обуславливают быстрое развитие у этих пациентов перианального дерматита, сопровождающегося гиперемией и мацерацией кожи перианальной области. Регулярное применение кремового геля для умывания у этих пациентов давало выраженный протективный эффект — несмотря на повышенную реактивность и ранимость кожи, у них не отмечалось развитие пеленочного дерматита.

Переносимость косметических средств линии «Эмолиум» новорожденными с признаками сухости

кожи была оценена врачами и родителями как отличная у 80% детей, как хорошая — у 20%. У новорожденных с неизменными кожными покровами переносимость была оценена как отличная у 85% детей, как хорошая — у 15% (рис. 2).

Ни у одного участника исследования не было отмечено нежелательных явлений.

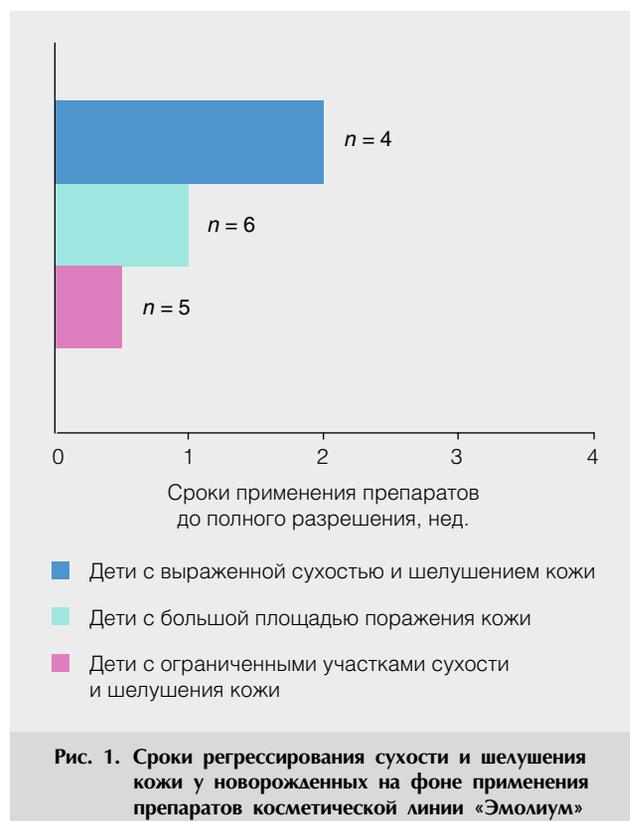


Рис. 1. Сроки регрессирования сухости и шелушения кожи у новорожденных на фоне применения препаратов косметической линии «Эмолиум»

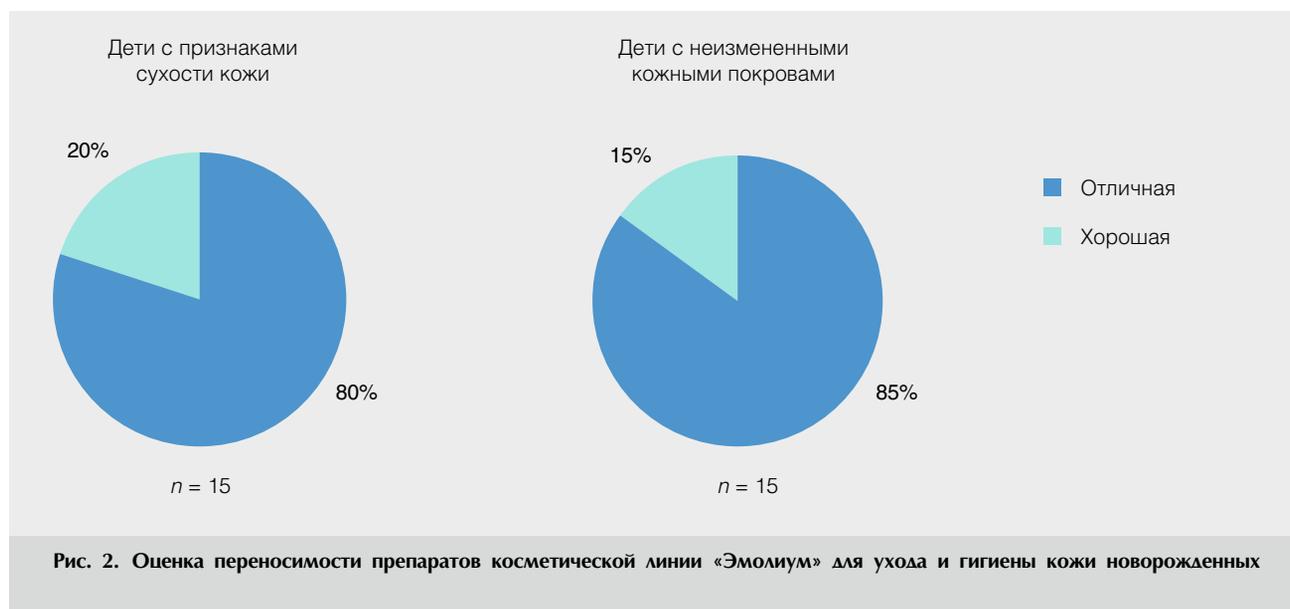


Рис. 2. Оценка переносимости препаратов косметической линии «Эмолиум» для ухода и гигиены кожи новорожденных

Врачи и родители отметили такие косметические свойства препаратов линии «Эмолиум», как легкость нанесения, хорошая впитываемость и отсутствие запаха.

Результаты проведенного исследования показали, что средства косметической линии «Эмолиум» — это серия взаимно дополняющих друг друга эмоленгов, эффективных и безопасных средств профилактического ухода за кожей новорожденных. У детей с неизменными кожными покровами эти препараты могут применяться в качестве профилактических средств ухода за кожей, а у пациентов с сухостью кожи — как препараты, оказывающие лечебно-профилактическое действие.

Литература

1. Мачарадзе Д.Ш. Ксероз кожи: проблема дерматологии. *Лечащий врач*, 2009; (6): 21—24.
2. Чебуркин А.В. Пеленочный дерматит: профилактика и лечение. *Рус. мед. журн.: независимое издание для практикующих врачей*, 2009; 17: 970—973.
3. Заплатников А.Л. Профилактика и лечение пеленочного дерматита, РМЖ «Мать и дитя (Педиатрия)», 2006; 14 (19): 1352—1356.
4. Bieber T. Atopic Dermatitis. *NEJM* 2008; 358: 1483—1494.
5. Аравийская Е.Р., Соколовский (ред.) *Руководство по дерматокосметологии*. СПб: ООО «Издательство Фолиант» 2008; 632.
6. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений. *Рус. мед. журн.*, 2004; 12 (18): 1082—1084.
7. Madison KC. Barrier function of the skin: «la raison d'être» of the epidermis. *J Invest Dermatol* 2003; 121 (2): 231—41.
8. Nilesh Morar, William O C M Cookson, John I Harper and Miriam F Moffatt. Filaggrin Mutations in Children with Severe Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1667—1672; doi:10.1038/sj.jid.5700739; published online 15 February 2007.
9. Florinda María Busi. Barrera epidérmica en dermatitis atópica. *Rev Asoc Col Dermatol* 2008; 16 (4): 293—301.
10. Rippke 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; 5: 217—23.
11. Adrian M. Goldstein, MD, PhD, and William Abramovits, MD. Ceramides and the stratum corneum: structure, function, and new methods to promote repair. *Internat J Dermatol* 2003; 42: 256—259.
12. Монахов К.Н., Домбровская Д.К. Механизмы нарушений кожного барьера и методы их коррекции при помощи препаратов линии «Эмолиум». *Вестн. дерматол. И венерол.*, 2010; (1): 89—95.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ, ОСНОВАННОЙ НА ПРИМЕНЕНИИ АКТИВИРОВАННОГО ПИРИТИОНА ЦИНКА

А.А. КУБАНОВ, Ф.И. ПЕТРОВСКИЙ

Evaluation of the efficacy of introduction of a new medical technology for treatment of chronic dermatoses based on the application of activated zinc pyrithione

A.A. KUBANOV, F.I. PETROVSKY

Об авторах:

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

Ф.И. Петровский — зав. каф. фармакологии, клинической фармакологии с курсом аллергологии и клинической иммунологии Ханты-Мансийской государственной академии, д.м.н.

Приведены результаты оценки эффективности внедрения медицинской технологии «Применение препарата Скин-кап (активированный пиритион цинка) в терапии хронических дерматозов» при анкетировании 303 врачей-дерматовенерологов из 14 городов России. Выявлено что знакомство с медицинской технологией врачей привело к значительному увеличению доли пациентов, получающих активированный пиритион цинка. Респонденты отметили эффективность, безопасность, простоту использования препарата и алгоритмов применения, изложенных в медицинской технологии. Установлено, что следование медицинской технологии приводит к меньшей частоте визитов больного к врачу для оценки эффективности терапии, а ее коррекция требуется реже. Опрошенные также отметили улучшение отношения пациентов к получаемому лечению.

Ключевые слова: атопический дерматит, псориаз, себорейный дерматит, хронические дерматозы, активированный пиритион цинка.

The article presents the results of evaluating the efficacy of introduction of a medical technology known as application of Skin-Cap (activated zinc pyrithione) in the therapy of chronic dermatoses in the course of a questionnaire survey of 303 dermatovenerologists from 14 Russian cities. The authors revealed that the doctors' awareness of this medical technology resulted in a considerable growth of the percentage of patients who receive activated zinc pyrithione. The respondents mentioned the efficacy, safety and simple use of the drug and algorithms of its administration disclosed in the medical technology. It was revealed that compliance with the medical technology results in the lower frequency of visits to a doctor for evaluating the efficacy of treatment and lower need in its correction. The respondents also noted an improvement in the patients' attitude to their treatment.

Key words: atopic dermatitis, psoriasis, seborrheic dermatitis, chronic dermatoses, activated zinc pyrithione.

Проблема хронических дерматозов продолжает оставаться одной из наиболее значимых [1, 2]. Высокая распространенность, негативное влияние на качество жизни больных, их семьи, значительный социальный и экономический ущерб определяют актуальность поиска и разработки новых подходов к терапии атопического дерматита, псориаза и себорейного дерматита — заболеваний, которые имеют наибольшее клиническое значение в группе кожных болезней [1, 2]. Стандартные подходы к наружному лечению длительное время основывались

на применении препаратов достаточно эффективных, но имеющих массу нежелательных побочных эффектов либо неприемлемых с косметической точки зрения [3]. Вместе с тем атопический дерматит, псориаз, себорейный дерматит имеют хроническое рецидивирующее течение, могут осложняться вторичной инфекцией как бактериальной, так и грибковой и, бесспорно, требуют адекватной и постоянной наружной терапии и ухода за кожей [3].

В последние несколько десятилетий для наружного лечения этих заболеваний был предложен ряд нестероидных средств, включая активированный пиритион цинка (препарат Скин-кап, Хеминова Интернасьональ, С.А., Испания). Высокая эффективность и хороший профиль безопасности этого

средства, подтвержденные в ряде клинических исследований, позволили разработать медицинскую технологию «Применение препарата Скин-кап (активированный пиритион цинка) в терапии хронических дерматозов» (далее «медицинская технология») [4]. Медицинская технология, разработанная ведущими российскими научными дерматологическими центрами ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии» и ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунологии», основанная на публикациях и экспертном мнении ведущих отечественных специалистов-дерматовенерологов, содержит не только детальное описание особенностей применения активированного пиритиона цинка при атопическом дерматите, псориазе, себорейном дерматите, но также проиллюстрирована наглядными алгоритмами ведения больных с использованием и иных средств в рамках ступенчатой терапии, включая топические кортикостероиды, антисептики. Настоящее исследование было проведено с целью оценить, как повлияло знакомство с медицинской технологией на тактику врачей-дерматовенерологов, эффективность лечения, а также на отношение больных к проводимой терапии и их способность следовать полученным рекомендациям самостоятельно.

Материал и методы

Заявителем медицинской технологии выступило ООО «ИНВАР», разработка была проведена ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии» и ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунологии» [4]. Исследование внедрения медицинской технологии, проводившееся ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии», было основано на использовании вопросника, заполнявшегося врачами и состоявшего из 10 вопросов:

1. Укажите количество Ваших пациентов, которым Вы назначили лечение в соответствии с алгоритмами новой медицинской технологии в течение последнего месяца.

2. Какой доле Ваших пациентов Вы назначали препарат Скин-кап (укажите в процентах)?

3. Укажите, какую из лекарственных форм препарата Скин-кап Вы назначали чаще.

4. Оцените в целом, исходя из полученного Вами опыта, эффективность применения препарата Скин-кап.

5. Оцените простоту применения препарата Скин-кап и Ваше отношение к алгоритмам наружной терапии, представленным в новой медицинской технологии.

6. Оцените в целом, исходя из полученного Вами опыта, изменилась ли частота регистрируемых Вами побочных эффектов наружной терапии после использования Вами новой медицинской технологии?

7. Оцените, как изменилась частота визитов Ваших пациентов к Вам для оценки эффективности терапии или ее коррекции после того, как Вы стали использовать новую медицинскую технологию (включая визиты, запланированные Вами, и по инициативе пациента)?

8. Оцените, как изменилась частота коррекции наружной терапии (изменение терапии, ее режима) после того, как Вы стали использовать новую медицинскую технологию?

9. Оцените, как изменилось отношение Ваших пациентов к терапии после того, как Вы стали использовать новую медицинскую технологию?

10. Как часто в течение последнего месяца Вы обращались к новой медицинской технологии «Применение препарата Скин-кап (активированный пиритион цинка) в терапии хронических дерматозов» как к документу, являющемуся основанием для принятия решения о выборе фармакотерапии?

Для каждого из заболеваний (атопический дерматит, псориаз, себорейный дерматит) были предусмотрены отдельные поля для ответов, за исключением вопросов 5 и 10.

Врачи, участвовавшие в опросе, были ознакомлены с медицинской технологией и получили ее полный текст за месяц или более перед проведением опроса. В исследовании приняли участие 303 специалиста из 14 городов России (Москва, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Воронеж, Нижний Новгород, Ставрополь, Тюмень, Челябинск, Белгород, Екатеринбург, Краснодар, Казань, Самара, Новосибирск).

Результаты анализа представлены в виде долей, выраженных в процентах, а также средних, 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения ответов на вопрос № 2 вопросника (применение активированного пиритиона цинка до и после знакомства с медицинской технологией) использовался критерий Вилкоксона для попарно связанных выборок. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. В остальных случаях статистическая обработка не проводилась в связи с отсутствием объекта сравнения.

Результаты

При оценке полученных данных установлено, что в среднем в течение последнего месяца дерматовенерологи назначали активированный пиритион цинка (ПЦ) в соответствии с алгоритмами медицинской технологии 9 взрослым и 5 детям (см. таблицу). Знакомство врачей с технологией привело к значительному росту доли больных, которым в план лечения был включен нестероидный препарат (рис. 1). Анализ использования отдельных лекарственных форм показал, что при атопическом дерматите врачи отдают предпочтение крему (в 71% случаев в виде монотерапии, в 87% — в сочетании с другими лекарственными формами), при псориазе — аэрозолю (со-

Таблица

Количество пациентов, которым было назначено лечение в соответствии с алгоритмами медицинской технологии в течение последнего месяца

Заболевание	Возрастная популяция	
	Дети Среднее (ДИ*)	Взрослые Среднее (ДИ*)
Атопический дерматит	9,96 (7,40—12,5)	9,07 (7,74—10,4)
Псориаз	3,72 (2,98—4,46)	9,87 (8,52—11,2)
Себорейный дерматит	4,61 (3,54—5,68)	9,37 (7,89—10,9)

Примечание. ДИ — 95% доверительный интервал.



ответственно в 34 и 72% случаев), при себорейном дерматите — шампуню (соответственно в 31 и 82% случаев), что в целом соответствует рекомендациям, изложенным в медицинской технологии и принципам наружной терапии хронических дерматозов.

Специалисты, участвовавшие в анкетировании, высоко оценили эффективность активированного ПЦ, простоту его применения и следования предложенным алгоритмам. Не более 2% опрошенных негативно охарактеризовали препарат и предложенные способы его использования (рис. 2, 3). Большинство же респондентов отметили, что после начала применения медицинской технологии частота регистрируемых побочных эффектов стала меньше или значительно меньше (77, 75, 78% при атопическом дерматите, псориазе, себорейном дерматите соответственно), при этом ни один из анкетированных не указал на увеличившуюся их частоту.

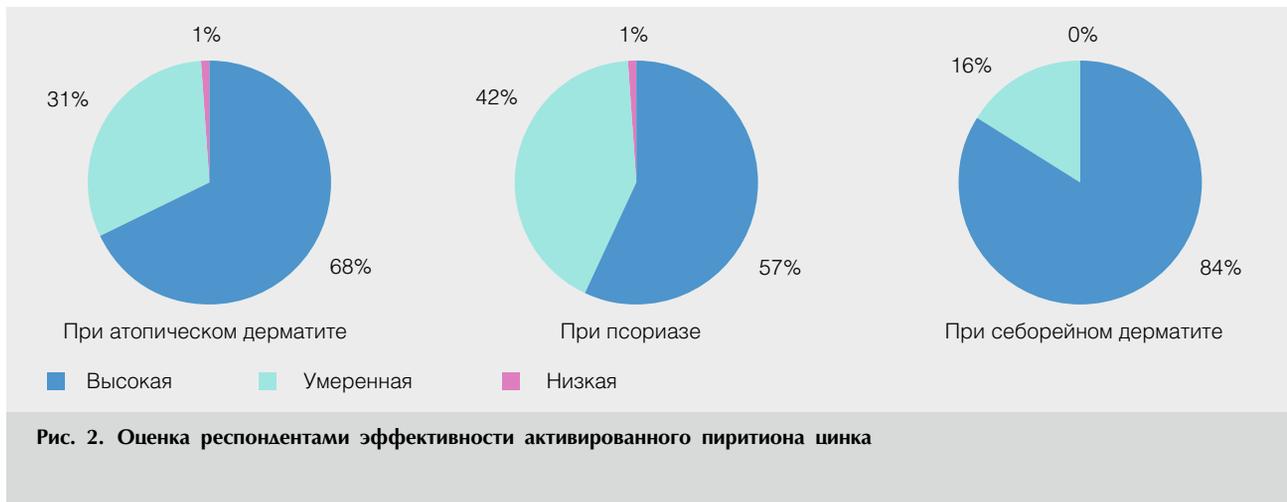
После внедрения медицинской технологии пациенты стали реже посещать клинику для оценки эффективности терапии или ее коррекции; врачи отметили также, что изменения лечебного плана требуются не так часто, как раньше (рис. 4). Кроме то-

го, большинство респондентов указали, что отношение пациентов к лечению стало лучше (82, 78, 85% при атопическом дерматите, псориазе, себорейном дерматите соответственно). В течение месяца анкетированные обращались к медицинской технологии в среднем 12,7 раза (95% ДИ 10,9 —14,4).

Обсуждение

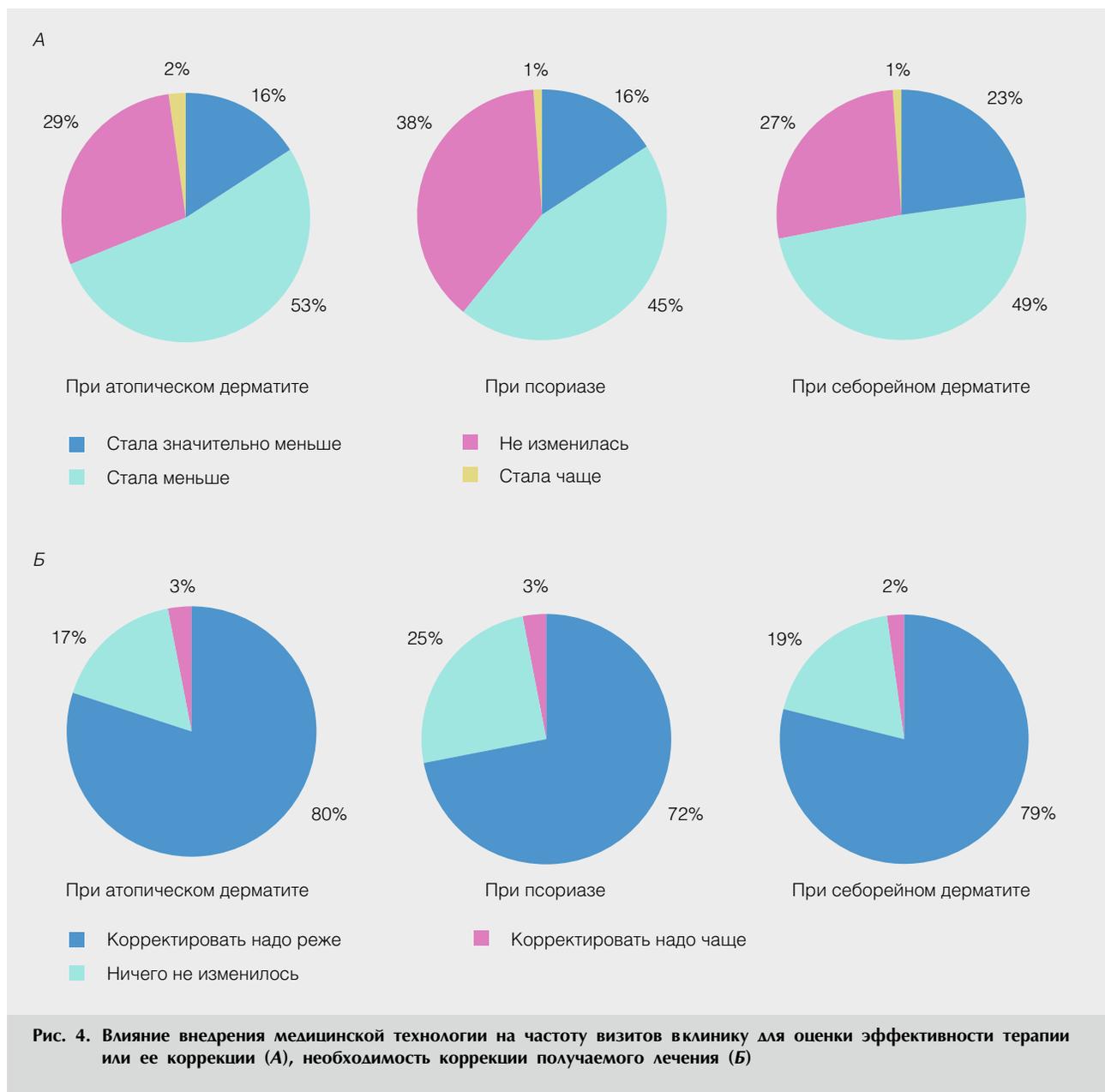
В настоящем исследовании была впервые проведена оценка влияния медицинской технологии на тактику дерматовенерологов, эффективность проводимой терапии, а также отношение больных к лечению и их способность следовать полученным рекомендациям самостоятельно при хронических дерматозах. Установлено, что знакомство дерматовенерологов с медицинской технологией изменило подходы к терапии, значительно возросла доля пациентов, получающих активированный ПЦ, а врачи стали использовать в своей работе указанные в ней алгоритмы.

Отмеченные эффективность, безопасность, простота использования препарата и алгоритмов применения, изложенных в медицинской технологии,



определяются его свойствами и детальным изучением в рамках клинических исследований, проведенных ранее. Активированный ПЦ обладает широким спектром взаимодействующих фармакодинамических эффектов, включая противовоспалительный, проапоптогенный, противомикробный и противогрибковый [3]. Благодаря этому препарат отличается высокой эффективностью при лечении дерматозов у детей и взрослых, что было показано во многих работах при атопическом дерматите, псориазе, себорейном дерматите [5—12]. Наличие нескольких лекарственных форм, включая крем, аэрозоль и шампунь, позволяет использовать акти-

вированный ПЦ в зависимости от выраженности воспалительной реакции, распространенности патологического кожного процесса и его локализации. В сравнении с топическими кортикостероидами и аналогами витамина D активированный ПЦ не вызывает атрофии кожи, не приводит к нарушениям в системе гипоталамус — гипофиз — надпочечники, не влияет на обмен кальция, может без ограничений применяться на обширных участках кожи, лице [3]. Обладая хорошей переносимостью, препарат прост и удобен в применении, может назначаться в качестве средства для монотерапии, а также в составе поликомпонентной терапии для лечения атопиче-



ского дерматита, псориаза и себорейной экземы у детей и взрослых [5—12].

Современные принципы наружной терапии хронических дерматозов часто требуют использования ступенчатого подхода и, следовательно, разработки письменного плана действий для пациентов [13]. Очень важно при этом, чтобы рекомендации врача гарантировали безопасность длительного лечения, что, очевидно, невозможно при применении только топических кортикостероидов. Введение в лечебные планы активированного ПЦ позволяет достичь требуемых результатов: обеспечить желаемые эффективность и безопасность при длительном использовании. Так, в недавно проведенном проспективном

рандомизированном исследовании было показано, что применение активированного ПЦ в рамках ступенчатого подхода при атопическом дерматите у детей отличалось существенно меньшей частотой использования топических кортикостероидов при большей эффективности [12]. Кроме того, было установлено, что при применении активированного ПЦ родители значительно чаще уверены в эффективности и безопасности лечения своих детей и готовы самостоятельно пользоваться разработанным планом действий после окончания исследования в сравнении с родителями, чьи дети получали ступенчатую терапию, не включавшую этот препарат [12]. Таким образом, использование активированного ПЦ в рам-

Серия АА 0000103

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ
НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2009/ 414 от « 28 » декабря 2009 г.

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

Разрешение выдано на имя: ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунологии» (620076, г. Екатеринбург, Щербакова, д. 8);
ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии» (107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6).

Показания к использованию медицинской технологии:

- псориаз вульгарный у взрослых и детей от 1 года;
- атопический дерматит у взрослых и детей от 1 года;
- себорейный дерматит у взрослых и детей от 1 года.

Противопоказания к использованию медицинской технологии:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата Скин-кап;
- возраст до 1 года.

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:

- Аллергические реакции – отмена препарата, промывание области нанесения лекарственного средства проточной водой; при необходимости – применение антигистаминных препаратов и топических кортикостероидов.

Руководитель  (подпись, печать)

Н.В.Юргель

ках ступенчатой схемы позволяет сделать лечение более простым, не требующим частой коррекции, эффективным и безопасным. Этим можно объяснить результаты анализа ответов на вопросы 7 и 8, которые показали, что следование медицинской технологии приводит к меньшей частоте визитов к врачу для оценки эффективности терапии, а ее коррекция требуется реже.

Отношение больных к получаемому лечению имеет большое значение, так как во многом определяет приверженность выполнению врачебных рекомендаций (комплаентность) и связано с качеством жизни. Улучшение отношения пациентов к терапии после начала использования медицинской технологии, установленное в этой работе, согласуется с данными, опубликованными ранее. В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании эффективности применения активированного ПЦ при легком и среднетяжелом папулезно-бляшечном псориазе было показано, что использование этого нестероидного препарата сопровождается значительно лучшим качеством жизни (индекс DLQI) [8, 9]. Более того, подавляющее большинство больных отметили, что лечение псориаза активированным ПЦ проще и лучше (или «значительно проще и лучше») в сравнении с другими средствами, которые применялись ими ранее [8, 9].

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что разработка новых медицинских технологий, основанных на анализе большого объема клинических данных, включающих алгоритмы оказания помощи больным, и их последующее использование способны существенно повлиять на тактику ведения больных, структуру фармакотерапии, ее эффективность и безопасность. Чтобы новая медицинская технология была успешно внедрена и постоянно применялась врачами при хронических заболеваниях, она должна быть основана на таком средстве/методе, который может использоваться длительно, гибко, например за счет нескольких лекарственных форм, и будет соответствовать ожиданиям пациен-

тов. В настоящем исследовании залогом полученных результатов стали уникальные свойства активированного ПЦ, описанные во многих публикациях и позволившие сделать этот препарат ключевым звеном новой медицинской технологии.

Литература

1. Кубанова А.А., Тихонова Л.И. Дерматология в России. Реальность и перспективы. Вестн. дерматол. 2004; 2: 4—11.
2. Кубанова А.А. Развитие российской дерматологии на современном этапе (по материалам доклада I Российского съезда дерматовенерологов). Вестн. дерматол. 2005; 6: 9—11.
3. Скрипкин Ю.К., Петровский Ф.И., Феденко Е.С. и др. Активированный пиритион цинка («Скин-кап»). Механизмы действия. Клиническое применение. Росс. аллергол. журн. 2007; 3: 70—75.
4. Знаменская Л.Ф., Горячева Т.А., Яковлева С.В. и др. Применение препарата Скин-кап (активированный пиритион цинка) в терапии хронических дерматозов. Вестн. дерматол. 2010; 1: 48—56.
5. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Скин-кап в терапии атопического дерматита у детей (по результатам российского многоцентрового исследования КАДЕТ). Рос. аллергол. журн. 2007; 2: 75—81.
6. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Эффективность и безопасность активированного цинк пиритиона (Скин-кап) в лечении атопического дерматита у детей (результаты российского многоцентрового исследования). Вестн. пед. фарм. нутрициол. 2006; 3: 28—31.
7. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батури А.П. и др. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение атопического дерматита. Рос. аллергол. журн. 2004; 1: 58—61.
8. Кубанова А.А. Активированный пиритион цинка (Скин-кап) в лечении легкого и среднетяжелого папулезно-бляшечного псориаза. Результаты рандомизированного, плацебоконтролируемого исследования АНТРАЦИТ. Вестн. дерматол. 2008; 1: 59—65.
9. Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Влияние эффективной терапии (активированный пиритион цинка — Скин-кап) на качество жизни больных псориазом. Вестн. дерматол. 2008; 2: 80—85.
10. Позднякова О.Н. Местная терапия себореи и себорейного дерматита. Вестн. дерматол. 2005; 5: 45—47.
11. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Оценка эффективности препарата Скин-кап при лечении детей, больных себорейной и микробной экземой. Рос. аллергол. журн. 2005; 2: 59—63.
12. Короткий Н.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А. и др. Уверенность родителей в эффективности и безопасности лечения атопического дерматита у детей. Сравнение активированного пиритиона цинка с любыми другими вариантами наружной терапии в рамках ступенчатого подхода. Педиатр. фармакол. 2010; 2: 46—51.
13. Баранов А.А., Хаитов Р.М. (редакторы). Аллергология и иммунология Москва: Союз педиатров России; 2010.

АЙСИДА®



Внимание! Инновация!

Новая линия липосомальной косметики на основе **ЛЕЧЕБНОГО КОМПОНЕНТА АСД***.
«АЙСИДА®» рекомендована для регулярной профилактики обострений атопического дерматита, экземы и псориаза.

NEW!

- 1 Продлевает период ремиссии.
- 2 Уменьшает зуд, воспаление и шелушение**.
- 3 Активизирует собственные механизмы регенерации (восстановления) кожи.

НЕ применять во время обострений!!!



для век

для рук



для сухой кожи

молочко очищающее

ПРОДАЕТСЯ ТОЛЬКО В АПТЕКАХ

Телефон горячей линии: **8-800-555-8-800**
(звонки по России бесплатно).

Сайт косметики www.aicida.ru

* АСД (Антисептик Стимулятор Дорогова)

** Согласно данным, полученным профессором кафедры дерматовенерологии академии им. И.М. Мечникова, Ключаревой С.В., г. Санкт-Петербург.

Per. удостоверение № 77.99.03.915.Д.014251.12.09 от 01.12.2009 г.

на правах рекламы

Косметология



ОМОЛОЖЕНИЕ КОЖИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФРАКЦИОННОГО ФОТОТЕРМОЛИЗА (ТЕХНОЛОГИЯ MULTIPLEX) В СОЧЕТАНИИ С СИСТЕМОЙ CAP

А.А. КУБАНОВА, Н.П. МИХАЙЛОВА

Skin rejuvenation with the use of fractional photothermolysis (MultiPlex technology) in a combination with the CAP system

A.A. KUBANOVA, N.P. MIKHAILOVA

Об авторах:

А.А. Кубанова — главный внештатный дерматовенеролог и косметолог Минздравсоцразвития РФ, директор ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор
Н.П. Михайлова — главный врач клиники эстетической медицины «Реформа»

Приведены данные об эффективности нового метода омоложения кожи с применением фракционного лазерного фототермолиза (технология MultiPlex) в сочетании с системой CAP, основанного на последовательном воздействии на кожу низкоинтенсивного излучения с разной длиной волн (1440 и 1320 нм). Метод позволяет получить гораздо более выраженные эстетические результаты, чем использование излучения большей интенсивности одной длины волны.

Ключевые слова: фракционный фототермолиз, омоложение, Combined Apex Pulse.

A new method of skin rejuvenation with the use of fractional laser photothermolysis (MultiPlex technology) in a combination with the CAP system is based on the sequential skin exposure to low-intensity radiation with different wavelengths (1,440 nm and 1,320 nm). This method produces much more evident esthetic results than radiation of greater intensity but with one wavelength only.

Key words: fractional photothermolysis, rejuvenation, Combined Apex Pulse.

Введение

Сегодня в дерматологической практике широко используются безоперационные лазерные методы омоложения кожи. Они способствуют уменьшению морщин и улучшению текстуры кожи, поврежденной УФ-излучением, осветлению пигментных пятен, удалению телеангиэктазий, а также применяются для лечения рубцов и стрий. Однако некоторые виды лечения, считающиеся эффективными, достаточно часто вызывают осложнения. Другие не всегда дают устойчивый результат.

Недавно появилась и в настоящее время активно используется так называемая Combined Apex Pulse (CAP) технология, при которой импульсное лазерное излучение высокой частоты сочетается с относительно небольшим термальным воздействием. Эта оригинальная комбинация стимулирует в коже синтез нового коллагена, что приводит к значительному улучшению ее текстуры, а сочетанное применение системы CAP и фракционного фототермолиза (технологии MultiPlex) открывает новые возможности для лечения стареющей кожи, рубцов и стрий благодаря одновременному (в течение одной процедуры) ис-

пользованию лазерного излучения двух длин волн, что позволяет не только стимулировать процессы неокollaгеноза, но и выравнять рельеф кожи.

Данная комплексная система омоложения кожи разработана в Массачусетском технологическом университете. По нашему мнению, сочетание фракционного фототермолиза (технологии MultiPlex) и системы CAP является наиболее подходящим методом эстетической коррекции стареющей кожи.

Фракционные лазеры: основные принципы работы

Цель разработки сочетанной методики — сделать процедуру менее травматичной и болезненной для пациента, уменьшить продолжительность и тяжесть реабилитационного периода, снизить риск возникновения осложнений и добиться выраженного эффекта омоложения. Для этого необходимо понять принцип работы различных оптических приборов, установить эффективность и обоснования для применения каждого «микроруча» и выяснить множество других вопросов, связанных с клиническими результатами и безопасностью применения неаблятивных и аблятивных лазеров. Именно это помогло нам выбрать идеальный для врача и пациентов метод омоложения кожи, который мы и используем теперь в своей практике.

«Золотой стандарт» лазерного лечения

Лазер, работающий на основе двуокиси углерода (так называемый CO_2 -, или углекислотный лазер), генерирующий излучение с длиной волны 10 900 нм, до сих пор является «золотым стандартом» лечения светлой стареющей кожи с атрофическими повреждениями, глубокими морщинами, дегенеративными изменениями эластической ткани [1]. В руках опытного врача такой прибор может дать хорошие результаты. Тем не менее его надлежащее использование требует высокой квалификации и профессиональной подготовки.

При выполнении процедур на обрабатываемом участке кожи удаляется значительная часть сосочкового слоя дермы, который (в зависимости от анатомической зоны) может располагаться на глубине от 100 до 250 мкм (или 0,25 мм) от ее поверхности. Такой способ лечения приводит к более существенному улучшению состояния кожи при морщинах и дряблости, чем современные неаблятивные методы. Однако удаление сосочкового слоя дермы сопровождается развитием многочисленных осложнений, таких как продолжительное заживление ран и образование рубцов [2].

Поскольку большинство пациентов не устраивает длительный реабилитационный период и невозможность вести обычный образ жизни после проведения косметологической процедуры, приходится переходить на преимущественное использование неаблятивных методов лечения, которые применяются в целях омоложения кожи, лечения мимических морщин (сочетая это лечение с использованием ботулизма), удаления небольших сосудистых и пигментных поражений, а также лечения стрий и рубцов.

Селективный фототермолиз

В 2004 г. Рокс Андерсон и Дитер Манштейн, работающие в Гарвардской фотомедицинской лаборатории, представили новую концепцию работы лазерных приборов для омоложения кожи, получившую известность, как «распределенные лечебные участки» или «distributed spot treatment» (DST). Идея была основана на очевидном наблюдении: маленькие ранки заживают быстрее, чем большие, и меньше склонны к образованию рубцов [3]. Авторы считали, что их концепция позволит перейти к менее травмирующему, но более эффективному воздействию на кожу и применима к традиционным устройствам как для аблятивного (разрушающего), так и неаблятивного лазерного лечения.

Механизм лазерной термодеструкции

Действие лазерного излучения основано на поглощении его энергии входящими в состав тканей хромофорами — веществами, спектр поглощения которых соответствует длине излучаемой лазером волны, и потому напрямую зависит от содержания

в тканях соответствующих хромофоров. Под спектром поглощения хромофора понимают диапазон тех длин волн, которые эффективно поглощаются его молекулами, вызывая в ткани нужный эффект, причем чем выше коэффициент поглощения хромофора, тем меньшая энергия необходима для получения этого эффекта [4]. Основным целевым хромофором в случае проведения лазерного фототермолиза являются молекулы воды (рис. 1).

Поглощенное хромофорами излучение вызывает в ткани локальное повышение температуры, которое в свою очередь может приводить к тем или иным изменениям. С увеличением температуры могут происходить следующие процессы: прогрев тканей, денатурация входящего в состав клетки белка, коагуляция, обезвоживание и др.

Селективный фототермолиз избирательно нацелен на ликвидацию патологических структур в разных слоях дермы, поэтому ключевым условием проведения процедуры является адекватный подбор волн определенной длины, излучение которых должно селективно поглощаться в разных слоях дермы.

При этом на эффективность воздействия импульсов на ткани влияют следующие параметры излучения:

- длина волны;
- ширина импульса;
- частота подачи импульсов.

Длина волны

Поглощение молекулами воды излучаемой лазером энергии зависит от длины генерируемой волны.

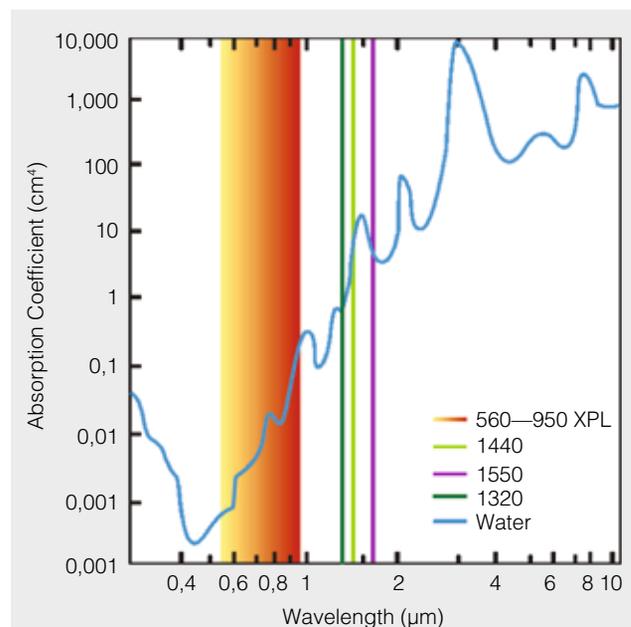


Рис. 1. Спектр поглощения лазерного излучения молекулами воды

Чем ближе длина волны к пику спектра поглощения воды (см. рис. 1), т. е. чем больше энергии волн данной длины поглощается молекулами воды, тем на меньшую глубину излучение проникает в дерму. Соответственно, меняя длину волны, врач может добиваться решения разных терапевтических задач.

Как уже было сказано, углекислотный лазер, который и сегодня является «золотым стандартом» при проведении омоложения кожи и коррекции морщин, генерирует излучение с длиной волны 10 900 нм, оказывая термальное воздействие на коллаген дермы, который находится на глубине 100—300 мкм от ее поверхности [5].

Для коррекции фотоповреждений, в частности *солнечного эластоза*, наиболее эффективно использовать излучение с длиной волны 1440 нм, оказывающее воздействие в поверхностных слоях кожи. Такое излучение дает хороший клинический эффект и вполне безопасно. Кроме того, известно, что чем больше глубина проникновения лучей, тем сильнее интенсивность болевых ощущений при проведении процедуры, медленнее идет заживление и выше риск развития осложнений.

С целью омоложения кожи применяется также излучение с длиной волны 1540 нм, которое достаточно хорошо поглощается водой, однако в меньшей степени, чем волны длиной 1440 нм (см. рис. 1), соответственно такие волны будут глубже проникать в ткани (рис. 2), а более глубокое воздействие будет приводить к более длительному периоду реабилитации, большему риску возникновения осложнений и большей болезненности во время процедуры.

Лазер, излучающий волны длиной 1320 нм, предназначается для воздействия на более глубокие

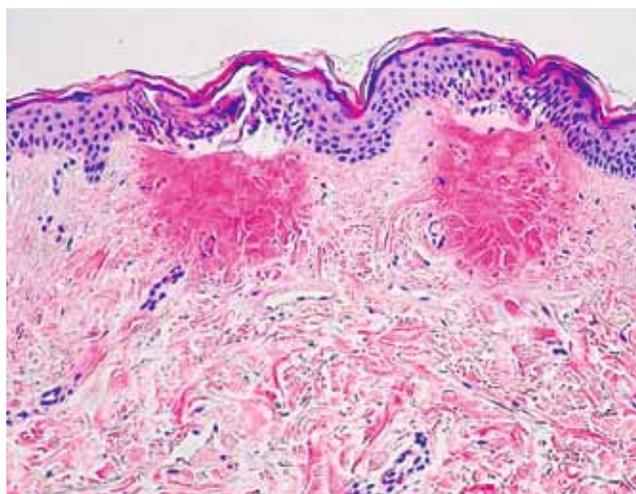
слои кожи. Волны этой длины меньше поглощаются водой и соответственно глубже проникают в дерму. Коррекция в этом случае направлена на деструкцию «глыбок» коллагена путем их коагуляции, что дает выраженный клинический эффект в отсутствие термального повреждения тканей [6].

Имеются данные об эффективности совместного использования лазеров с длиной волны 1320 и 1440 нм. Сначала используют излучение с длиной волны 1440 нм, проникающее в поверхностные слои кожи, затем — излучение с длиной волны 1320 нм, воздействующее на более глубокие слои кожи. Эту комбинацию с успехом применяют для коррекции морщин средней степени выраженности.

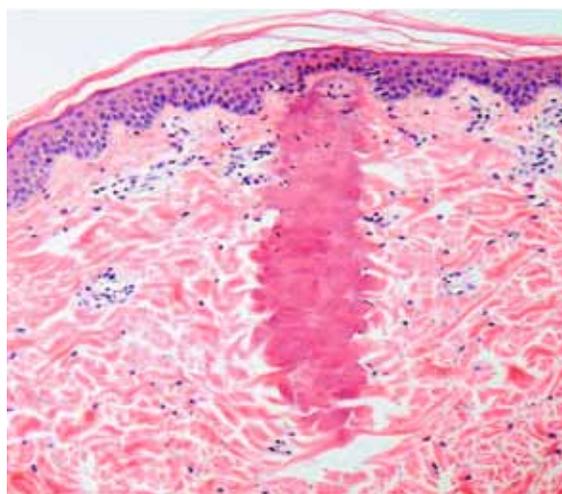
Длительность и частота подачи импульсов

При обработке кожи лазером необходимо, чтобы продолжительность импульсов была небольшой, так как ткани не должны нагреваться. Существует такое понятие, как *время термической релаксации* — период, необходимый для того, чтобы температура хромофоров, а соответственно и тканей, на которые оказывается воздействие, успевала между импульсами снизиться. Чтобы избежать термального повреждения тканей во время деструкции очага, длительность импульса должна быть короче, чем время термической релаксации структур, на которые направлена основная энергия лазера (рис. 3).

Кроме того, чтобы добиться селективной деструкции тканей, лазер должен излучать волны разной длины со строго определенной плотностью и частотой импульсов. Это обеспечивает четкое разграничение между зонами с высокой и низкой частотой подачи импульсов, уменьшает время термической релаксации тканей в каждой из этих зон и помога-



а



б

Рис. 2. Гистологические срезы участков кожи, обработанных излучением с разной длиной волны: а — волны длиной 1440 нм проникают именно в те слои кожи, где в основном и развивается фотоповреждение; б — волны длиной 1540 нм проникают в дерму значительно глубже и могут способствовать более значительному ее повреждению и развитию осложнений

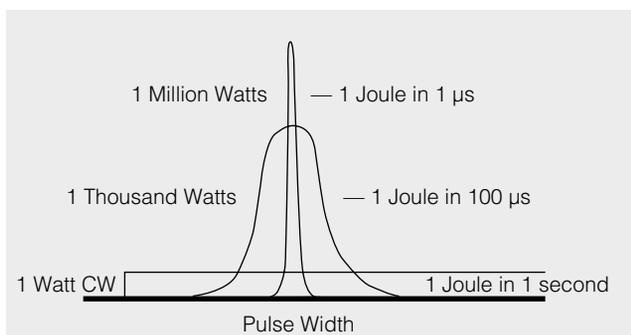


Рис. 3. Время термической релаксации тканей

ет минимизировать дискомфорт, который зачастую испытывают пациенты во время проведения процедуры.

Преимущества лазеров MultiPlex и системы CAP

Лазеры MultiPlex отличаются от всех других именно тем, что генерируют импульсы сразу двух видов — с длиной волны 1320 и 1440 нм (последовательно, с разницей 3–5 мс), что позволяет воздействовать на разные слои кожи и соответственно на разные звенья патогенеза старения.

Сначала MultiPlex излучает импульс с длиной волны 1440 нм. Используемый в ходе процедуры стеклян-

ный наконечник напрямую контактирует с эпидермисом, обеспечивая его охлаждение как в ходе воздействия лазером, так и после обработки. Система CAP представляет собой специальную линзу, которая состоит приблизительно из 1000 дифракционных элементов, обеспечивающих рассеивание лазерного луча и соответственно обработку больших площадей поверхности кожи за один импульс. Кроме того, перераспределение импульса с длиной волны 1440 нм приводит к более равномерному нагреванию дермальных структур на глубине 0,5–2 мм и вызывает ремоделиацию коллагеновых волокон, что клинически проявляется повышением упругости кожи.

После воздействия импульсом с длиной волны 1440 нм возникает пауза продолжительностью 3–5 мс, служащая для охлаждения эпидермиса и минимизирующая дискомфорт, который могут ощущать пациенты. Затем MultiPlex-лазер излучает следующий импульс с длиной волны 1320 нм. Этот импульс также перераспределяется дифракционными элементами CAP, что способствует более равномерной обработке эпидермиса и поверхностных слоев дермы, в том числе «зоны солнечного эластоза» (до глубины примерно 300 мкм), обеспечивая коррекцию фотоповреждений и сокращая реабилитационный период после процедуры (рис. 4) [7].

Таким образом, комбинация технологии MultiPlex и системы CAP позволяет повысить эффективность процедуры без выраженного повреждения тканей (рис. 5).

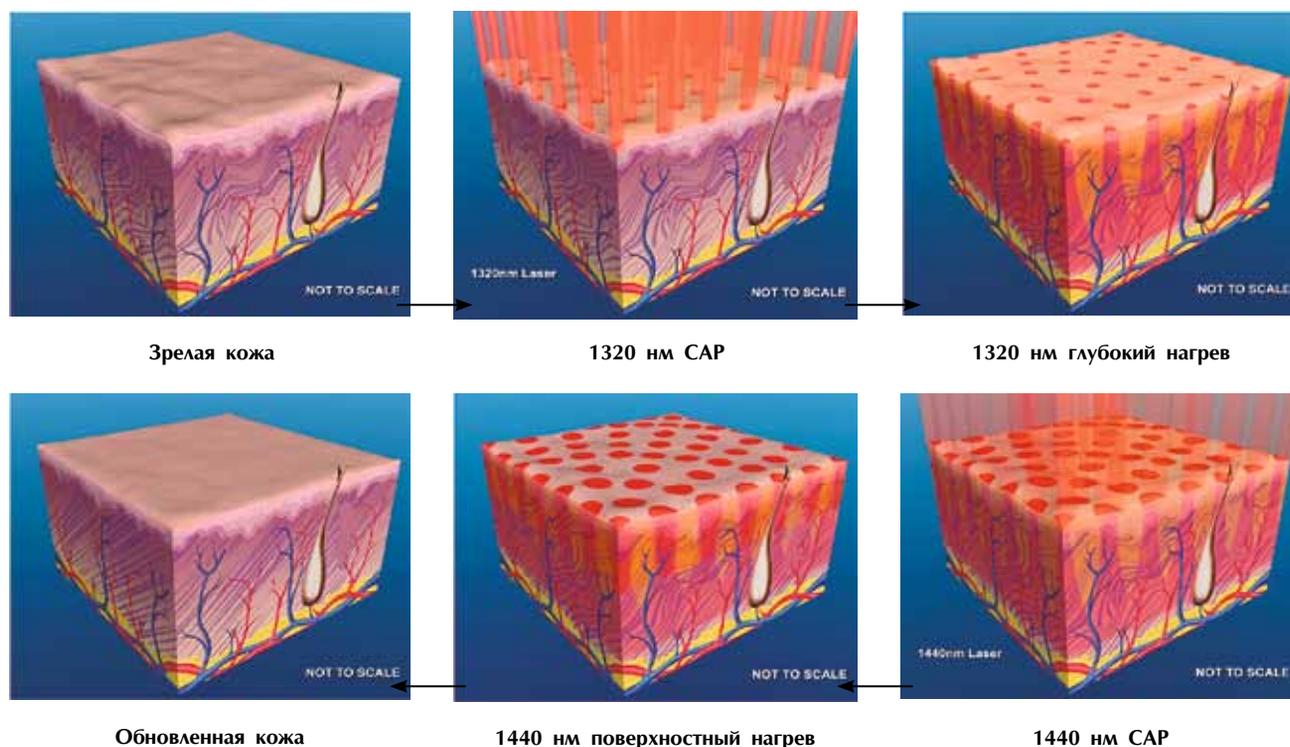


Рис. 4. Последовательная эмиссия волн 1320 нм и 1440 нм при использовании технологии MultiPlex

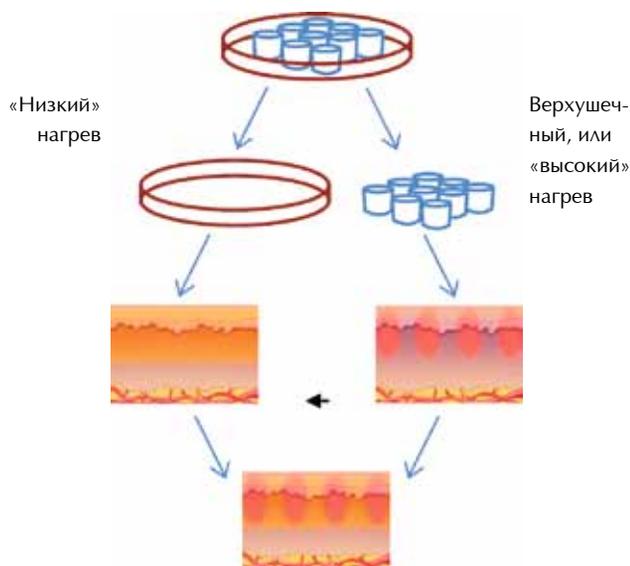


Рис. 5. Принцип формирования зон «высокого» и «низкого» нагрева при использовании системы SAR

Клинические исследования

Основные клинические исследования эффективности применения технологии MultiPlex и системы SAR были выполнены за рубежом. Ниже приводим примеры таких исследований, проведенных в Египте и Японии в 2006 и 2007 гг.

Оценка эффективности применения технологии MultiPlex у пациентов с рубцами

Исследование проведено доктором медицины Ашрафом Бадави в отделении дерматологии Института лазерных воздействий Каирского университета [8]. Его целью было определение эффективности

данного метода у пациентов с рубцами в сравнении с использовавшимся ранее традиционным лечением (химические пилинги, микродермабразия, косметические средства).

В исследовании приняли участие 20 больных с рубцами, для которых по крайней мере две последовательные процедуры в рамках использовавшегося ранее метода лечения (пилингов, дермабразии) оказались неэффективными как по мнению самих пациентов, так и с точки зрения лечащего врача (улучшение состояния рубцов по всем оценкам составило всего 10%).

В рамках проведенного исследования пациенты получили курс, состоящий в среднем из 4 процедур (с 3—4-недельными интервалами) на установке Affirm (Cynosure, США), снабженной системой SAR. Было использовано лазерное излучение с длиной волны 1440 нм и дозой 3,0—3,5 Дж/см².

Результаты оценивались независимым экспертом по фотографиям, сделанным до лечения и после проведения последней процедуры. После проведенного курса лечения состояние рубцов у больных улучшилось на 70% (рис. 6, 7).

Полученные данные свидетельствовали о том, что использование фракционного термоллиза (при длине волны 1440 нм) и системы SAR улучшает внешний вид рубцов, устойчивых к традиционным методам лечения.

Оценка эффективности применения технологии MultiPlex и системы SAR при омоложении кожи

Данные исследования были проведены доктором медицины Такахиро Фуджимото (Япония) [9].

Целью этого клинического исследования было определение эффективности метода омоложения кожи, при котором также использовался прибор Affirm Multiplex (Cynosure, США), снабженный систе-



а



б

Рис. 6. Вид рубца на предплечье до (а) и после 3 сеансов лечения на установке Affirm (б)



Рис. 7. Вид рубцов на плече до (а) и после 3 сеансов лечения на установке Affirm (б)

мой САР. За положительный эффект принималось улучшение текстуры и повышение плотности кожи азиатского типа.

В исследовании приняли участие 24 пациента в возрасте от 20 до 50 лет (тип кожи III и IV), каждый из которых получил 2 сеанса лазерной терапии. Прибор генерировал волны двух видов — длиной 1320 нм (при плотности потока 6,0 Дж/см²) и 1440 нм (при плотности потока 2,0 Дж/см²), частота импульсов — 1 Гц, диаметр луча — 14 мм.

Состояние зон, подвергшихся воздействию, было оценено при помощи сравнения с исходным состоянием по таким параметрам, как текстура кожи, размер пор, наличие мелких морщин и равномерность пигментации.

Во время повторного визита, который состоялся через 2 мес. после второй процедуры, у пациентов было отмечено улучшение текстуры кожи, уменьшение размера пор, количества мелких морщин и выравнивание пигментации (рис. 8, 9). Никаких серьезных осложнений, включая нарушение пигментации вследствие воспаления, отмечено не было.

В результате проведенных исследований установлено, что технология MultiPlex с использованием лазерного излучения двух длин волн (1440 и 1320 нм) является надежным методом улучшения текстуры кожи азиатского типа, не вызывающим серьезных осложнений.

Материал и методы

На базе клиники «Реформа» с мая 2009 г. по март 2010 г. было проведено исследование, в котором участвовали пациенты, обратившиеся по поводу лазерного омоложения кожи. Целью исследования была оценка эффективности сочетания технологии MultiPlex и системы САР при лечении кожи с признаками хроно- и фотостарения (морщинами, сниженным тургором и эластичностью, проявлениями гиперпигментации). Лечение проводилось при помощи лазерной установки Affirm (Synosure, США). В этом приборе в качестве источника излучения применяется Nd:YAG-лазер, генерирующий излучение с длинами волн 1440 и 1320 нм (технология MultiPlex), кроме того, прибор снабжен системой САР (Combined Apex Pulse).

В исследовании принимали участие 59 пациентов в возрасте от 45 до 60 лет (54 женщины и 5 мужчин) с признаками возрастных изменений кожи лица, шеи и декольте.

Были сформированы две группы. Пациенты 1-й группы (27 человек) получали лечение излучением с длиной волны 1440 нм, пациенты 2-й группы (32 человека) — лазером MultiPlex, излучавшим волны двух длин — 1440 и 1320 нм. Всем пациентам был назначен курс лечения, состоявший из 3 процедур с 4-недельным интервалом между ними.

Начальная доза излучения — 4 Дж/см², во время каждого последующего сеанса ее увеличивали



а



б

Рис. 8. Вид до (а) и через 2 мес. после 2 сеансов лечения на установке Affirm MultiPlex (б). Пациент, 38 лет. Заметно уменьшение размера пор, улучшение текстуры кожи



а



б

Рис. 9. Вид до (а) и через 2 мес. после двух сеансов лечения на установке Affirm MultiPlex (б). Пациентка, 49 лет. Наблюдается значительное сокращение числа мелких морщин, улучшение текстуры кожи и цвета лица

на 1 Дж/см²; на последнем сеансе она составляла 6 Дж/см². Частота следования импульсов — 1,5 Гц, длительность (ширина) каждого импульса — 3 мс. Во время каждой процедуры проводилось охлаждение кожи.

Пациентам рекомендовалось избегать воздействия солнечного света в течение нескольких дней после процедуры. Визуальный осмотр косметолога, оценка глубины морщин, качества кожи, заполнение пациентами анкеты проводились через 1 мес. после первой, через 1 мес. после второй и спустя 1 и 6 мес. после третьей процедуры.

Общее улучшение состояния кожи оценивалось по 4-балльной шкале следующим образом:

- 1 балл — 0—25%;
- 2 балла — 26—50%;
- 3 балла — 51—75%;
- 4 балла — 76—100%.

Особое внимание обращали на оценку безопасности процедур.

Результаты

Оценка пациентами

В результате прохождения курса омоложения все пациенты были довольны достигнутым результатом. В табл. 1 указано число пациентов в каждой группе, отметивших положительные изменения основных характеристик кожи.

Оценка врачом

Врач оценивал состояние кожи по 4-балльной шкале путем внешнего осмотра и сравнительного анализа фотографий пациентов, сделанных до и после курса процедур (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у пациентов было достигнуто существенное улучшение состояния кожи. Как пациенты, так и врачи обращали внимание на значительное уменьшение диаметра пор. Эффект лифтинга был особенно хорошо выражен во 2-й группе. В обеих группах наблюдалась следующая закономерность: чем старше была пациентка и чем сильнее были снижены у нее эластичность и тонус кожи,

Таблица 1

Оценка пациентами эффективности лазерного омоложения кожи (выполнена через 1 мес. после окончания курса)

Изменение качества кожи	Число пациентов, отметивших улучшение	
	1-я группа (n = 27), воздействие волны длиной 1440 нм	2-я группа (n = 32), воздействие волнами длиной 1440 и 1320 нм
Уменьшение мелких морщин	27	32
Уменьшение глубины средних морщин и кожных складок	11	25
Улучшение эластичности кожи	27	32
Увеличение плотности кожи	12	32
Уменьшение пигментации	15	18
Выраженный эффект лифтинга	5	30
Уменьшение размера пор	7	17

Таблица 2

Оценка врачом состояния кожи больных (выполнена через месяц после окончания курса)

Изменение качества кожи	Средняя оценка по группе, в баллах	
	1-я группа (n = 27), воздействие волны длиной 1440 нм	2-я группа (n = 32), воздействие волнами длиной 1440 и 1320 нм
Уменьшение мелких морщин	3,8	4,0
Уменьшение глубины средних морщин и кожных складок	2,1	3,8
Улучшение эластичности кожи	3,1	3,7
Увеличение плотности кожи	1,4	3,6
Уменьшение пигментации	2,7	2,5
Выраженный эффект лифтинга	1,5	4
Уменьшение размера пор	2,2	3,5

тем большим был эффект «подтяжки» (субъективный и объективный).

Оценка глубины морщин, выполненная до и после каждой процедуры, показала, что снижение количества и глубины морщин в большей степени было выражено у пациентов более старшего возраста 2-й группы. При оценке состояния кожи через

полгода после последней процедуры можно было отметить не только сохранение результатов в обеих группах, но и продолжающееся улучшение состояния кожи у пациентов 2-й группы.

На рис. 10—13 представлены клинические наблюдения пациентов, получивших процедуры с использованием установки Affirm.



Рис. 10. Вид до (а), сразу после (б) и через 2 дня после процедуры с использованием установки Affirm (в). Пациентка, 48 лет



Рис. 11. Вид до (а) и через месяц после 3-й процедуры (б). Пациентка, 50 лет (2-я группа)

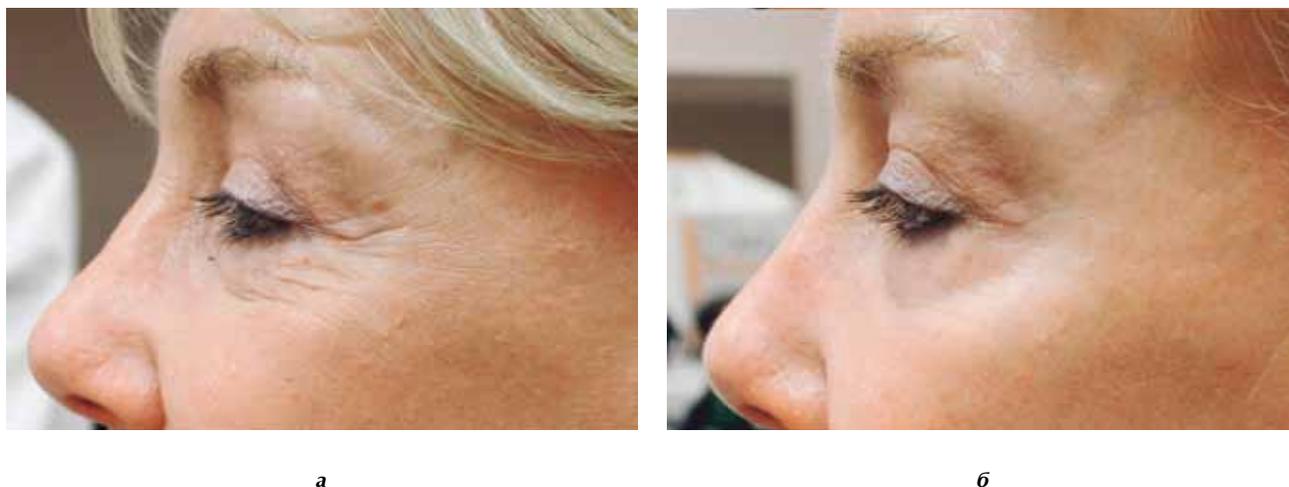


Рис. 12. Вид до (а) и через месяц после 3-й процедуры (б). Пациентка, 58 лет (2-я группа)



Рис. 13. Вид до (а) и через месяц после 3-й процедуры (б). Пациентка, 68 лет (2-я группа)

Осложнения и побочные эффекты

Оценку болезненности во время проведения процедуры осуществляли по 10-балльной шкале — от 0 (отсутствие боли и неприятных ощущений) до 10 (невыносимо больно) баллов. Анестезия больным не проводилась. Большая часть (70%) пациентов 1-й группы отмечали низкий уровень болезненности (3—4 балла). Во 2-й группе 80% пациентов оценили уровень болезненности в 5 баллов (некомфортная, но терпимая процедура с резким ощущением тепла во время вспышки).

При оценке безопасности данного метода лечения контролировали возможное появление следующих *осложнений*: стойкой гиперпигментации, сохраняющейся более 14 дней, стойкой эритемы, сохраняющейся 5 дней или более, ожогов кожи. Эти явления не наблюдались ни у одного из пациентов.

Ожидаемые реакции. Гиперемия и мелкопластинчатое шелушение кожи после процедур были незначительными. Чаще всего возникали умеренная временная эритема и отек, причем эритема обычно сохранялась от 1 до 3 сут. В 1-й группе у 24 из 32 пациентов эритема сохранялась не более суток. Во 2-й группе у 22 из 27 человек она исчезала на вторые сутки.

Шелушение кожи имело место у 70% всех участников исследования, оно начиналось на 7-й день и прекращалось через 2 нед. после каждой процедуры. У 59% пациентов после воздействия лазера развивалась слабая равномерная пигментация обработанных участков кожи, напоминающая загар. Максимальные проявления такой пигментации можно было наблюдать на 3-й день после каждой процедуры. Через неделю эти явления исчезали.

Таким образом, как показали клинические наблюдения, риск осложнений при проведении данного вида лечения невелик, пациенты могут не нарушать свой обычный образ жизни, процедуры можно проводить без анестезии, что снижает вероятность возникновения побочных эффектов от использования анестетиков.

Выводы

- Использование лазерного излучения с длиной волны 1440 нм хорошо устраняет мелкие морщины и повышает эластичность кожи, однако не обеспечивает такого эффекта «подтяжки», который наблюдается при применении аппарата Affirm, генерирующего излучение разных длин волн.
- Лазеры MultiPlex с системой CAP (аппараты Affirm) способны генерировать попеременное излучение двух длин волн (1320 и 1440 нм), в результате чего происходит одновременное воздействие как на поверхностные, так и на глубокие слои дермы и осуществляется не только выравнивание рельефа кожи, но и ее «подтяжка», поэтому фактически за один сеанс можно выполнять сразу две процедуры.
- Согласно морфологическим исследованиям использование для омоложения кожи низкоинтенсивного излучения двух длин волн значительно эффективнее и безопаснее, чем применение излучения большей интенсивности, но лишь одной длины волны.

Гистологически подтвержденное воспаление, которое возникает в коже после проведения сеансов Affirm на глубине 1,0 мм от ее поверхности, свидетельствует о пролонгирующем действии.

- При использовании лазеров MultiPlex в течение 6 мес. после окончания курса процедур результаты коррекции не только полностью сохраняются, но даже улучшаются. Наибольший эффект

от процедур наблюдается у пациентов старшего возраста, на коже которых имеются выраженные симптомы старения.

- К положительным характеристикам метода можно отнести также то, что лазеры MultiPlex с системой CAP просты в освоении и использовании.

Таким образом, можно утверждать, что лазеры MultiPlex с системой CAP позволяют сделать процедуру коррекции старения кожи менее травматичной и болезненной для пациента, дают возможность уменьшить продолжительность и тяжесть реабилитационного периода, снизить риск возникновения осложнений и при этом добиться выраженного эффекта омоложения.

Литература

1. Utley D.S., Koch R.J., Egbert B.M. Histologic analysis of the thermal effect on epidermal and dermal structures following treatment with the superpulsed CO₂ laser and the erbium: YAG laser: an in vivo study. *Lasers Surg Med.* 1999; 24: 93—102.
2. Nanni C.A., Alster T.S. Complications of carbon dioxide laser resurfacing. An evaluation of 500 patients. *Dermatol Surg.* 1998; 24: 315—320.
3. Manstein D., Herron G.S., Sink R.K. et al. Fractional photothermolysis: A new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med.* 2004; 34: 426—438.
4. Hardaway C.A., Ross E.V., Barnette D.J., Paithankar D.Y. Non-ablative cutaneous remodeling with a 1.45 microm mid-infrared diode laser: phase I. *J Cosmet Laser Ther.* 2002; 4: 3—8.
5. Ross E.V., Barnette D.J., Glatter R.D. et al. Effects of overlap and pass number in CO₂ laser skin resurfacing: a study of residual thermal damage, cell death, and wound healing. *Lasers Surg Med.* 1999; 24: 103—112.
6. Williams E.F. III, Dahiya R. Review of nonablative laser resurfacing modalities. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2004; 12: 305—310.
7. Weiss R.A., Bene N. Clinical evaluation of Affirm Combined Apex Pulse (CAP) for treatment of superficial photoaging and scars [white paper]. Westford, Mass.: Cynosure, 2006.
8. Badawi A., Attaya A., Salah M., Samy N., Salem A. The use of the 1440nm laser with a combination of fractional thrmolysis and low intensity laser pulses in treatment of scar in patients with skin type III and IV. *Dermatology Unit, Laser Institute, Cairo University, Egypt*, 2006.
9. Fujimoto T. Clinical evaluation of 1440nm and 1320nm multiplex fractional laser (Affirm MULTIPLEX) delivered by microarray for treatment of photo aging for Japanese skin. Tokyo, Japan: Clinic F, 2007.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОРРЕКЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ГИПЕРГИДРОЗА БОТУЛИНИЧЕСКИМ ТОКСИНОМ ТИПА А (ПРЕПАРАТОМ ДИСПОРТ®)

Я.А. ЮЦКОВСКАЯ, М.С. ТАРАСЕНКОВА

Practical aspects of correction of local hyperhidrosis with the application of a botulinum toxin type A (Dysport®)

Y.A. YUTSKOVSKAYA, M.S. TARASENKOVA

Об авторах:

Я.А. Юцковская — зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава, д.м.н., профессор

М.С. Тарасенкова — врач-дерматовенеролог ООО «Профессорская клиника Юцковских», г. Владивосток

Рассмотрены практические аспекты лечения локального гипергидроза ботулиническим токсином типа А (препаратом Диспорт®). Метод позволяет подобрать индивидуальную дозу вводимого препарата с учетом анатомической области и интенсивности потоотделения, избежать психоэмоциональных расстройств, получить хорошие клинические результаты, существенно снизить риск возникновения и рецидива хронических дерматозов, улучшить качество жизни больных.
Ключевые слова: гипергидроз, ботулинический токсин типа А, проба Минора, повышенное потоотделение.

This article discusses practical aspects of treatment of local hyperhidrosis with botulinum toxin type A (Dysport®). This method helps choose the individual dose of the administered drug taking into account the anatomical area and intensity of sweating, avoid psycho-emotional disorders, obtain good clinical results, reduce the risk of the onset and recurrence of chronic dermatoses considerably and improve the patients' quality of life.

Key words: hyperhidrosis, botulinum toxin type A, sweat test, excessive sweating.

В последние годы отмечается повышенный интерес дерматологов к проблеме терапии избыточного локального потоотделения. Гипергидроз представляет собой хроническое состояние, наиболее часто встречающееся в области ладоней, стоп и в подмышечных впадинах.

Известно, что пациенты с вегетативными нарушениями потоотделения входят в группу риска по развитию многих хронических дерматологических заболеваний. Повышение влажности кожи при гипергидрозе приводит к нарушению физико-химических свойств водно-липидной мантии (снижение кислотности), мацерации рогового слоя, снижению защитных свойств кожи. Сочетание избыточной влажности и повышенной температуры является благоприятным условием для контаминации патогенными микроорганизмами. Частота хронических пиодермий, микозов стоп и крупных складок кожи, эритразмы у пациентов с гипергидрозом составляет 26—68%. Инфицирование грибковой и бактериально-грибковой флорой может осложняться развитием лихенификации кожи, имитирующей ограниченный нейродермит или экзему. В связи

с этим после окончания этиотропной терапии пациентам необходимо строго соблюдать меры по профилактике рецидивов дерматологических заболеваний в области локального гипергидроза. Высокая заболеваемость этой категории больных связана, прежде всего, с большей возможностью инфицирования, длительностью и вялым течением хронического кожного заболевания, что снижает мотивацию к лечению.

Избыточное потоотделение — одна из важных проблем. Являясь серьезным психотравмирующим фактором, заболевание приводит к выраженной социальной, профессиональной и психологической дезадаптации пациентов.

На сегодняшний день самым современным, высокоэффективным и безопасным методом лечения первичного гипергидроза является внутрикожное введение ботулинического токсина типа А (БТА) — препарата Диспорт® [1—4, 6, 7].

БТА может применяться для лечения всех видов локального гипергидроза как первичного, так и вторичного, в том числе и таких редких форм, как гипергидроз лица, головы, паховой области.

Основная точка приложения БТА — пресинаптические терминалы холинергических синапсов. В зоне инъекций токсин блокирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей ак-

сона путем расщепления синапсомальных транспортных белков (тип А блокирует SNAP-25). Несмотря на то что клеточные эффекты развиваются очень быстро и необратимо, клиническое действие препарата после инъекции начинает проявляться в экзокринных железах через 1—5 дней. В течение 1—2 мес. после инъекции от заблокированных аксонов начинают отрастать новые терминалы, образуются новые функционально активные синапсы (спрутинг), постепенно восстанавливается и исходный синапс. Этим объясняется обратимый характер терапевтического действия инъекций БТА.

Лечение повышенного потоотделения методом внутридермальных инъекций БТА проводится препаратом ботулинического токсина типа А Диспорт® производства компании Ипсен Фарма (Франция), имеющим зарегистрированное в РФ показание — лечение гипергидроза и зарегистрированную медицинскую технологию (№ ФС-2006/061). Препарат Диспорт® разрешен для клинического применения в 76 странах мира.

Процедура: инъекционная коррекция локально-гипергидроза.

Цель: уменьшение потоотделения в зоне введения.

Показания к использованию медицинской технологии:

- повышенное потоотделение (локальный гипергидроз);
- в аксиллярной области, в области ладоней, стоп.

Противопоказания к использованию медицинской технологии:

Абсолютные противопоказания:

- нервно-мышечные нарушения (миастения, синдром Ламбрета Итона и др.);
- беременность;
- лактация;
- гемофилия;
- локальный воспалительный процесс;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Относительные противопоказания:

- хронические соматические заболевания в стадии обострения;
- воспалительный и/или инфекционный процесс в зонах предполагаемых инъекций;
- прием антикоагулянтов и антиагрегантов;
- злоупотребление алкоголем.

Результат: уменьшение повышенного потоотделения в проблемной зоне на срок от 6 до 12 мес.

Время проведения процедуры: от 60 до 90 мин. Процедура проводится амбулаторно в условиях процедурного кабинета.

Нормативная база по санитарно-противоэпидемическому режиму в процедурном кабинете включает в себя следующие основополагающие документы:

- СанПин № 5179-90;
- ОСТ № 42-21-2-85;
- приказ МЗ СССР от 31.07.78 г. № 720;
- методические рекомендации по организации ЦСО в ЛПУ (утверждены МЗ СССР от 21.12.89 № 15-6/8);
- перечень разрешенных дезинфицирующих и стерилизующих средств и инструкции по их применению.

Помещение для данных процедур должно отвечать санитарно-гигиеническим требованиям, предъявленным к процедурным кабинетам: площадь не менее 12 м²; наличие умывальника с подводкой горячей и холодной воды, инструментального столика для подготовки и проведения процедур, кушетки, холодильника, шкафа для хранения медикаментов, бактерицидного облучателя, емкостей для дез. растворов. Наружная и внутренняя поверхность медицинской мебели должна быть гладкой, выполненной из материалов, устойчивых к воздействию медикаментов, моющих и дезинфицирующих средств. В помещении должно быть естественное и искусственное освещение, система вентиляции. Утилизацию отходов необходимо проводить в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.7.728-99. Режимы дезинфекции, предстерилизационной очистки, стерилизации и контроль над ними определены требованиями ОСТа 42-21-2-85, Методических указаний № МУ-287-113 от 30.12.98 и № 15/6-5 от 28.02.91, а также другими инструктивно-методическими документами.

Материально-техническое обеспечение:

1. Препарат Диспорт® производства компании Ипсен Фарма (Франция), регистрационное удостоверение Минздрава России П № 011520/01 от 15 марта 2010 г.

Состав:

- активный компонент: комплекс ботулинический токсин типа А — гемагглютинин 500 ЕД;
- вспомогательные компоненты: альбумин человека 125 мкг, лактоза 2,5 мг.

Выпускается в специально упакованных флаконах, хранится при температуре от 2 до 8 °С.

2. Одноразовые инсулиновые шприцы с несъемной иглой размером 29—31G с разметкой на 40 делений.

3. Шприц для внутримышечных инъекций 2,5—5,0 мл.

4. Ватные диски.

5. Стерильный инъекционный раствор 0,9% хлорида натрия.

6. Раствор хлоргексидина биглюконата 0,05% или любой другой антисептик для дезинфекции кожи.

7. Стерильные перчатки.

8. Карандаш-маркер.

9. Спиртовой раствор йода 5%.

10. Картофельный крахмал.

11. Крем «ЭМЛА» или другой наружный обезболивающий препарат.

12. Аптечка противошоковая.

Инъекции препарата проводятся только врачом персоналом (дерматовенерологами, неврологами), прошедшим специальное обучение и имеющим опыт работы и соответствующее разрешение. Учреждение, где осуществляется лечение препаратом, должно иметь в обязательном порядке лицензию на медицинскую деятельность.

Описание медицинской технологии

Флакон препарата Диспорт®, содержащий 500 ЕД токсина ботулизма типа А, непосредственно перед процедурой разводят 0,9% физиологическим раствором. При разведении очень важно не допускать пенообразования и не встряхивать содержимое, так как это может привести к инактивации токсина ботулизма. Согласно обновленной инструкции по применению препарата Диспорт® от 15 марта 2010 года и зарегистрированной медицинской технологии, при гипергидрозе применяется разведение 1 флакона препарата (500 ЕД) в 2,5 мл физиологического раствора. При этом получается раствор, содержащий 200 ЕД Диспорта в 1 мл.

Опыт профессорской клиники Юцковских показывает, что применение большего объема для создания раствора в ряде клинических ситуаций обеспечивает лучшее распространение препарата и повышает эффективность лечения. При этом используется разведение 1 флакона Диспорта в 4 мл физиологического раствора. В таком случае 1 мл раствора препарата содержит 125 ЕД Диспорта.

Следует подчеркнуть, что единицы активности препарата Диспорт® уникальны и не эквивалентны единицам других ботулинических токсинов. Таким образом, суммарные дозировки, приведенные ниже, актуальны исключительно для препарата Диспорт®.

Лечение аксиллярного (подмышечного) гипергидроза

Перед выполнением процедур рекомендуется проведение местной анестезии с помощью крема «ЭМЛА» (или «Анестоп»), который наносится на обрабатываемую поверхность не менее чем на 30—40 мин., под окклюзию.

Перед введением препарата Диспорт® для более точного определения зоны гипергидроза, количества точек введения и дозы препарата проводят пробу Минора, с помощью которой оцениваются площадь и интенсивность повышенного потоотделения.

Проба Минора — йодокрахмальный тест, основанный на цветной реакции йода с крахмалом, которая развивается только в присутствии воды, т. е. в зоне гипергидроза.

Для проведения пробы необходимы:

- 5% спиртовой раствор йода;
- картофельный крахмал;

- маркер;
- антисептик.

Пациент находится в положении лежа, руки — под головой. Область потоотделения обрабатывается 5% спиртовым раствором йода, затем на эту зону наносится тонким слоем картофельный крахмал. При наличии потоотделения наблюдается окрашивание обработанной поверхности в синий цвет. После проведенной пробы площадь гипергидроза отмечается маркером, затем крахмал смывается антисептиком.

Выбор оптимальных дозировок препарата зависит от области введения препарата и интенсивности потоотделения.

На инъекционное поле можно нанести метки на расстоянии 2 см друг от друга и соединить их в квадраты 2×2 см. В таком случае инъекции производятся в центре этих квадратов (рис. 1). В зависимости от результатов пробы Минора можно изменять дозу инъекций в местах более интенсивного гипергидроза. Перед инъекцией кожу обрабатывают 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата.

Инъекции проводят внутрикожно с интервалом 1,5—2 см. В каждую точку препарат вводится в дозе 4—8 ЕД (0,02—0,04 мл, если препарат разведен на 2,5 мл, либо 0,03—0,06 мл, при его разведении на 4,0 мл физиологического раствора). Стандартной достаточной дозой для устранения гипергидроза является доза от 100 до 250 ЕД на одну подмышечную область (суммарно 1,0—2,5 мл если препарат разведен на 2,5 мл, либо 0,8—2,0 мл при его разведении на 4,0 мл физиологического раствора).

Лечение ладонного гипергидроза

Местную анестезию осуществляют с помощью крема «ЭМЛА», который наносят на кожу на 30—40 мин. Также в ходе процедуры для уменьшения болевых ощущений у пациента может использоваться лед. У больных с повышенной болевой чувствительностью может проводиться проводниковая анестезия срединного, локтевого и лучевого нервов.

С помощью пробы Минора определяют площадь и интенсивность гипергидроза.

Область введения препарата обрабатывают 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата. При этом используется разведение 1 флакона Диспорта в 4 мл физиологического раствора. Инъекции проводят внутрикожно с интервалом 1,5—2 см. В каждую точку препарат вводят в дозе 4—8 ЕД (0,03—0,06 мл). В зависимости от интенсивности потоотделения общая доза препарата на одну ладонь составляет 150—250 ЕД (0,8—2,0 мл). Аналогичная тактика применяется и при лечении гипергидроза стоп. В случае необходимости таким больным производится блокада икроножного и заднего большеберцового нервов.

Аналогичным способом проводится лечение подошвенного гипергидроза. При этом используется

разведение 1 флакона Диспорта в 4 мл в физиологического раствора.

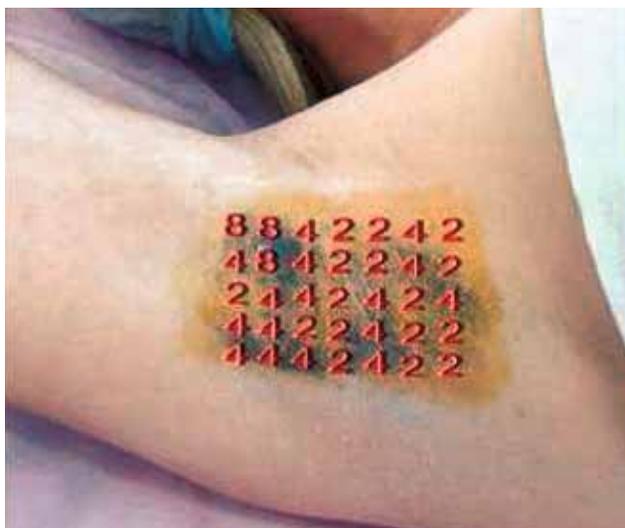
Эффект от препарата развивается, как правило, на 2-й день после инъекции, максимальный эффект наступает через 2 нед., длительность действия сохраняется 6—12 мес. По данным ООО «Профессорская клиника Юцковских» (Владивосток), за 2008 г., из 146 пациентов, находившихся под наблюдением после процедуры коррекции локального гипергидроза методом внутрикожных инъекций препаратом Диспорт®, у 127 (87%) длительность эффекта сохранялась более 6 мес. У 12 (8%) пациентов эффект после процедуры наблюдался в течение 18 мес., после чего им была произведена повторная инъекция препарата в меньшей дозе.

Результат можно оценить на контрольном осмотре через 1—2 нед. после инъекции препарата с помощью пробы Минора, которая позволяет получить качественное и количественное доказательство достижения положительного результата, а также определить длительность и динамику снижения эффекта с течением времени (рис. 3).

Также на основании результатов пробы можно провести дополнительные инъекции небольших доз препарата в зону остаточного гипергидроза в период до 2 нед. после первой процедуры. В этом случае препарат вводится в дозе 2—4 ЕД в каждую точку. Проведение пробы Минора после инъекции также целесообразно у некоторых пациентов, которые склонны недооценивать положительный



а



б



в

Рис. 1. Тактика лечения аксиллярного гипергидроза: а — определение площади и интенсивности потоотделения с помощью пробы Минора; б — нанесение меток на инъекционное поле; в — инъекция препарата



а



б



в

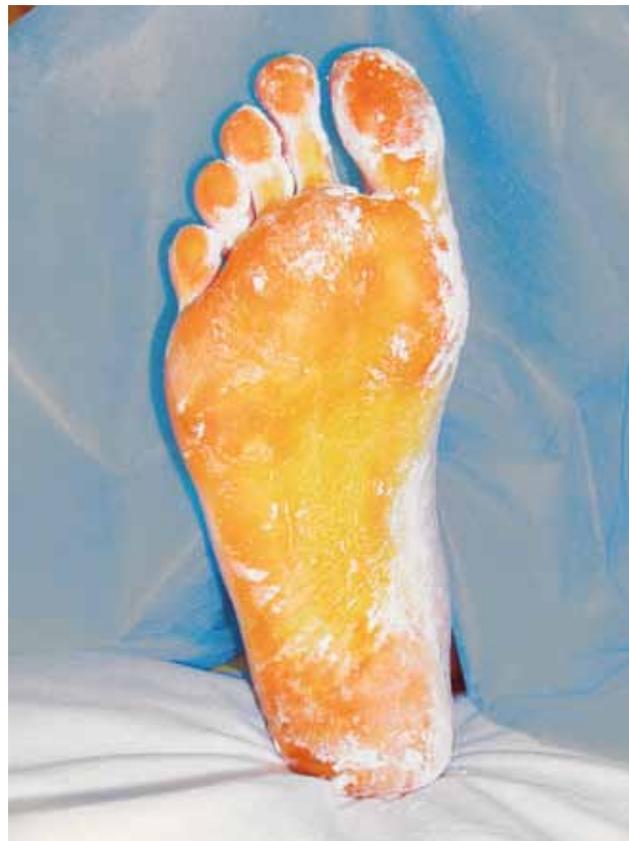
Рис. 2. Тактика лечения ладонного и подошвенного гипергидроза: а — определение площади и интенсивности гипергидроза с помощью пробы Минора; б — нанесение точек введения препарата; в — определение площади и интенсивности гипергидроза с помощью пробы Минора, нанесение точек введения препарата



а



б



в

Рис. 3. Оценка результатов лечения через две недели после инъекции препарата Диспорт® (проба Минора): а — аксиллярный гипергидроз; б — ладонный гипергидроз; в — гипергидроз стоп



а



б

Рис. 4. Оценка результатов лечения через 6 месяцев после инъекций препарата Диспорт® (проба Минора): а — аксиллярный гипергидроз; б — ладонный гипергидроз

эффект лечения из-за многолетней фиксации на симптоме и пристального внимания даже к минимальному потоотделению. Таким пациентам следует проводить пробу для того, чтобы визуально продемонстрировать степень положительной динамики на основе сравнения исходной площади и интенсивности гипергидроза с достигнутой после инъекции.

Всех пациентов следует предупреждать о необходимости поддерживать связь с врачом, производившим инъекции, с целью оценки сроков развития эффекта, наступления максимального эффекта, длительности сохранения эффекта и прекращения действия препарата (рис. 4а, б — контрольный осмотр (проба Минора) через 6 мес.).

Такой контакт с врачом необходим для выбора оптимальных доз препарата при проведении последующих курсов инъекций, если в этом возникнет необходимость, и определения тактики дальнейшего ведения пациентов.

После лечения никогда не возникает компенсаторный гипергидроз.

Заключение

1. Инъекции препарата БТА Диспорт® являются безопасным, высокоэффективным, хорошо переносимым методом лечения локального гипергидроза.

2. Техника выполнения процедур проста и позволяет проводить их в амбулаторных условиях без потери трудоспособности пациента.

3. Использование методики с соблюдением рекомендуемых дозировок препарата Диспорт® позволяет достигнуть стойкого клинического эффекта.

Таким образом, лечение пациентов с гипергидрозом остается сложной, но решаемой проблемой. Правильный выбор метода терапии с учетом патогенеза заболевания, индивидуальных особенностей пациента позволяет избежать психоэмоциональных расстройств, получить хорошие клинические результаты, существенно снизить риск возникновения и рецидива хронических дерматозов, улучшить качество жизни больных.

Литература

1. Бассеро Г. Локальный гипергидроз: лечение ботулиническим токсином. Эстетическая медицина. 2003; II: 4: 352—357.
2. Вейн А.М. Болезни нервной системы: руководство для врачей. М.: Медицина, 1995; II: 426—455.
3. Орлова О.Р. Применение токсина ботулизма в неврологии и клинической косметологии. Les nouvelles esthetiques (Русское издание), 1998; 4: 42.
4. Сборник статей по препарату Диспорт (новые публикации). Перспективные области применения. М., 2002; 63.
5. Сухарев А.В., Назаров Р.Н., Патрушев А.В. Гипергидроз стоп: этиопатогенез, клиника, диагностика и лечение. Рос. журн. кожн. вен. бол. 2008; 3: 34—38.
6. Drobik C., Laskawi R. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. Acta Otolaryngol. 1995; 115: 459—461.
7. Naver H., Aquilonius S. The treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin. Eur J Neurol. 1997; 4 (suppl 2): 75—79.



Инструкция

Активный компонент:

Комплекс ботулинический токсин типа А —
гемагглютинин 500 ЕД

Вспомогательные компоненты:

Альбумин человека 125 мкг
Лактоза 2,5 мг

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения, 500 ЕД

Биологическое действие

Действующим началом является токсин *Clostridium botulinum* тип — А, который блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном соединении, что приводит к снятию мышечного спазма в области введения препарата. Восстановление передачи нервного импульса происходит постепенно, по мере образования новых нервных окончаний и восстановления контактов с постсинаптической моторной концевой пластинкой.

Показания к применению

Лечение блефароспазма, гемифациального спазма, спастической кривошеи, спастичности руки после инсульта, гиперкинетических складок (мимических морщин) лица у взрослых.

Лечение динамической деформации стопы, вызванной спастичностью, у детей с церебральным параличом с 2-х летнего возраста.

Лечение гипергидроза аксилярной области.

Противопоказания

Диспорт противопоказан при беременности. При острых заболеваниях введение препарата осуществляют после выздоровления.

Предупреждения и меры предосторожности

Лечение препаратом Диспорт должно проводиться специалистами, имеющими опыт в диагностике и лечении подобных состояний и прошедшими подготовку по проведению лечения препаратом Диспорт. Единицы действия препарата Диспорт являются специфическими и не могут сравниваться с таковыми других препаратов, содержащих ботулотоксин.

Форма выпуска

По 500 ЕД во флакон из прозрачного нейтрального стекла типа I (Евр.Ф.) вместимостью 3 мл, укупоренный резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой с отверстием для иглы в центре и закрытый защитной пластмассовой крышечкой контроля первого вскрытия. Флакон в пластиковой коробке или флакон, зафиксированный в держателе из картона, вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения и транспортирования

Диспорт хранят и транспортируют при температуре от 2°C до 8°C.

Не замораживать!

Специальные меры предосторожности при хранении

Препарат отпускается, хранится и применяется исключительно в специализированных медицинских учреждениях при наличии квалифицированного и обученного медперсонала. Диспорт хранят в отдельной закрытой промаркированной коробке в холодильнике лечебного учреждения, где осуществляется проведение инъекций препарата.

Диспорт нельзя выдавать на хранение пациенту.

на правах рекламы

КОГДА ВАЖЕН РЕЗУЛЬТАТ
И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЭФФЕКТА



Регистрационный номер: П/№011520/01

 **IPSEN**
Innovation for patient care

Ипсен Фарма
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19
Тел.: +7 (495) 258 54 00; Факс: +7 (495) 258 54 01
E-mail: dysport.moscow@ipsen.com

 **Диспорт®**
КОМПЛЕКС БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А — ГЕМАГГЛЮТИНИН

260 ЛЕТ ALMA MATER ОТЕЧЕСТВЕННОЙ СИФИЛИДОЛОГИИ

Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ

260 years of Alma Mater of Russian Syphilology

D.V. ZASLAVSKY

Об авторе:

Д.В. Заславский — профессор кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, д.м.н.

Приведены сведения о Калинкинской больнице, которая являлась первым стационарным узкоспециализированным сифилологическим учреждением в мире. С момента основания Петром I в 1718 г. Прядыльного двора больным «срамными болезнями» оказывали лекарскую помощь, и постепенно учреждение превратилось в лечебное и исправительное заведение. Представлены новые материалы об основоположнике первой научной школы русской венерологии и организаторе высшего женского образования в России В.М. Тарновском. Освещены основные этапы реорганизации Калинкинской больницы в современное кожно-венерологическое учреждение.

Ключевые слова: Калинкинская больница, В.М. Тарновский, сифилис, история дерматовенерологии.

During Peter the Great syphilis and gonorea had such a wide spread, that so called spinning houses for easy virtues were established in Saint Petersburg. One of this spinning yard established in 1718 by Peter the Great, later on was turned into the medical facility and called Kalinkinskaya Hospital under the rein of Elizaveta Petrovna. Her decree dated August 1st, 1750 was the first official reference of Kalinkinskaya Hospital as medical facility specialized in venereological treatment. In this hospital the founder of Russian venereology Benjamin Mikhailovitch Tarnowsky (1837—1906) lectured syphilology for 25 years since 1859, initiated the establishment of the Russian Venereological School, devoted his research to pereloy, gonorea, hypertrichosis, neurosyphilis, iodoform treatment. Experimental syphilis, congenital syphilis, Ulcus vulvae acutum were studied within the hospital. In Soviet period Kalinkinskaya Hospital was renamed to the Skin-Venereological Dispensary of the Leningrad Region. Nowedays it hosts the serological lab, experimental syphilis lab and is considered the biggest mycological lab in Russia. The Dispensary houses 110 beds, 34 specially equipped offices and 54 specialists.

Key words: syphilology, venereological diseases, syphilis, Russian Venereological School, Kalinkinskaya Hospital, Benjamin Tarnowsky, serological laboratory, mycological laboratory, venereological hospitals of Leningrad region, experimental syphilis, syphilis treatment in Russia, gonorea, pereloy, neurosyphilis.

Уже в первые годы существования Петербурга сифилис и гонорея, или, как тогда говорили, «перелой», получили такое распространение, что Петр I приказал полиции вылавливать в городе «гуляющих девок» и заключать их в так называемые «прядельные дома», где они занимались прядением. В записках Петра есть заметка: «о бабах, потребных на полотняной Екатерингофский завод». Один из них близ впадения реки Фонтанки в Финский залив был превращен при Елизавете Петровне в лечебное заведение — Калинкинскую больницу (от названия деревни Кальюла, или Каллина, что в переводе с финского означает «лысое место»). Эта больница возникла на бывшем Прядыльном дворе, где в 1718—1727 гг. делали канаты, ткали тонкую ткань «на голландский манер» и куда позже направляли для исправления лиц «непотребного и неистового женского пола» (т. е. женщин легкого поведения). Затем в этих зданиях разместился Измайловский полк. В 1745 г. фабрика была возобновлена, и через пять лет в ней

уже существовала «секретная» Калинкинская больница, куда попасть считалось позором, ибо в основном в ней лечили венерические болезни. 1 августа 1750 г. был опубликован именной указ Елизаветы Петровны «О поимке и приводе в главную полицию непотребных жен и девок» (собрание законов Российской Империи т. XIII, № 9789), непосредственно касающийся Калинкинского дома:

«Понеже по следствию и показаниям пойманных сводниц и б...й... как известно, около Санкт-Петербурга по разным островам и местам... помалу открывается, что уже несколько собой являться начали, — того ради Ея Императорское Величество указала: тех кроющихся непотребных женщин и девок, как иноземок, так и русских, сыскивать и во исполнение того Ея Императорского Величества указу Главной Полицейской канцелярии указать по всем островам от полиции определенным командам таких непотребных жен и девок и сводниц смотреть и, пристойным образом разведывая, оных ловить и приводить в Главную полицию, а от туда с запиской присылать в Калинкин дом. И при том оным командам накрепко приказать, чтобы честным домам обид и приметок никаких не чини-

ли и кроме единых тех непотребных пристанниц ничем ни до кого не касались».

Точного времени основания Калининской больницы в открытых печатных источниках найти не удалось. По-видимому, с момента основания Петром I в 1718 г. Пряильного двора больным «срамными болезнями» оказывали лекарскую помощь, и постепенно учреждение превратилось в лечебное и исправительное заведение для заключения женщин развратного поведения.

Существует предание о тайном бракосочетании Петра I и Екатерины на территории современного Областного кожно-венерологического диспансера 20 ноября 1707 г. в деревянной часовне, поставленной на месте первой победы Петра I над шведами. 18 мая 1703 г. флотилия из 30 шлюпок с солдатами Преображенского и Семеновского полков под командованием Петра I одержала первую боевую победу, захватив в устье Невы два шведских военных судна — «Гедан» и «Астрильд». Все участники того боя получили специальные золотые медали с надписью «Небываемое бывает». За эту баталию Петр I был награжден высшим орденом России — орденом Св. Андрея Первозванного. В 1710 г. часовню перевезли в Стрельню, где в качестве придела пристроили к Спасо-Преображенской церкви. Затем на этом месте возвели деревянную церковь св. Екатерины, которая просуществовала до 1847 г. Преемницей деревянной церкви стала сооруженная при больнице в 1850 г. каменная часовня-покойница. Это здание, с алтарной частью, и сейчас находится в десяти метрах напротив Областного кожно-венерологического диспансера. В 1783—1799 гг. при Калининской больнице действовал Императорский медико-хирургический институт, после переезда которого главное здание больницы в 1799—1800 гг. было перестроено архитектором А. Порто. Среди первых профессоров был Н.М. Максимович-Амбодик, впервые в 1784 г. описавший молочницу как самостоятельное заболевание. Это училище (институт) было особым учебным заведением и предназначалось для иностранцев и их потомков, преимущественно немецкого происхождения. Его открытие при больнице за Калинкином мостом было предложено Кельхеном и утверждено Екатериной в 1783 г. В Калининском училище 30 штатным ученикам и волонтерам преподавали теорию и практику повивального искусства, общую хирургию, лечение глазных болезней, анатомию, физиологию, химию, ботанику, физику. При училище находилась больница на 20 родильниц и 20 больных. Большие усилия для развития и совершенствования преподавания прилагал куратор училища и секретарь Медицинской коллегии Я. Рейнегс (Reineggs Erlich Jacob, 1744—1793). Он прибыл в Россию как доктор медицины и выполнял первоначально задания князя Потемкина. Современники отмечали широкую образованность Рейнегса, он был членом нескольких научных



Первый корпус Калининской больницы с литыми воротами в здании бывшего Пряильного двора Петровского времени 1718 года



Врачебный прием



Палата с 15 штатными кроватями



Калинкинская больница 1832 год, главный корпус



Современное здание Калинкинской больницы

обществ и академий. Калинкинская больница стала старейшим специализированным сифилидологическим учреждением как в России, так и в Европе.

В одном из корпусов этого старейшего учреждения до сих пор располагается Ленинградский областной кожно-венерологический диспансер со стационарным отделением.

С самого начала Калинкинская больница была учреждена как полицейско-исправительное заведение «для непотребных жен и девок». Размещалась она вначале в плохо приспособленных зданиях, больные располагались скученно, медицинского персонала не хватало. Лечение проводилось «секретным» путем, больные числились под номерами, иногда даже скрывали свое лицо под маской и имели право не называть своего имени и звания. «Знатные люди прибывали в больницу, надев на лицо черную маску из тонкого батиста с прорезями для глаз».

Нередко пациентов подвергали наказаниям: ограничивали в пище, давая одну лишь овсянку, запрещали свидания с родными, надевали смирительную рубашку, а в случае неповиновения заключали в темный карцер. Проститутки, направленные в больницу Врачебно-полицейским комитетом и составлявшие основной контингент больных, содержались отдельно от добровольно поступивших пациенток.

В 1828 г. больница перешла в ведение Попечительного совета под покровительством Николая I и под управлением Императрицы Марии Федоровны. Первый попечитель князь П.В. Голицын отмечал, что «по неудобству настоящего помещения больных по роду лечения их невозможно ни ожидать, ни требовать успешного лечения. Больница вовсе не имеет цейхгаузов, приемных комнат, сушильни для белья, материальных кладовых и места для хранения умерших до погребения их». Из-за ветхости больничных строений и острой необходимости увеличить число коек, которых было около 60, встал вопрос о постройке нового здания. Возведенное в 1832 г. по проекту архитектора Людвиг Шарлема-

Городская Калинкинская больница. Генеральный планъ.



Объяснение.

- | | |
|---|--|
| А. Главное багшиное здание. | Е. Прочный фризель. |
| В. Тинекологическое и родильное отделение. | Ф. Часовня и покойницкая. |
| Г. Аптека, амбулатория и квартиры хирургов. | Г. Баракъ. |
| Д. Квартиры хирургов. | Н. Конюшни, сарай и ледники. |
| | И. Силуэты. |
| | К. Баракъ, постр. въ 1888 г. |
| | Л. Амбулаторія и аптека, постр. въ 1888 г. |

План Калинкинской больницы

ня, оно сохранилось до настоящего времени (здесь находился Научно-исследовательский технологический институт антибиотиков и ферментов медицинского назначения). Позднее к главному корпусу пристроили трехэтажную водолечебницу, попасть

в которую можно было из коридоров каждого этажа. К концу XIX в. больница имела 13 отделений: деревянный барак на 50 коек для мужчин-сифилитиков и 12 женских отделений, расположенных в главном корпусе и других зданиях. Для женщин, больных сифилисом, предусматривалось 5 отделений на 270 коек, для страдающих гонореей — 2 отделения на 120 коек. Отделение кожных болезней на 45 коек занимало третий этаж главного здания. Гинекологическое (50 коек), родильное (10) и хирургическое (12) отделения размещались в двухэтажном каменном доме. При больнице существовала амбулатория с раздельным входом для мужчин и женщин.

В 1835 г. объявлено было Высочайшее распоряжение, чтобы с лиц, поступивших в больницу с желтыми билетами, «платы за лечение не взималось».

Поскольку руководство находило «невозможным иметь Божий храм там, где большинство лечится от последствий разврата», больным приходилось довольствоваться посещениями священника из близлежащей церкви св. Екатерины. Богослужения свершались в одном из помещений. В 1850 г. вблизи места, где раньше стояла церковь св. Екатерины, по другую сторону переулочка, была сооружена по проекту П.С. Плавова часовня для отпевания с небольшим иконостасом из восьми икон. Наконец разрешение на устройство больничной церкви было получено, и в 1855 г. Ф.И. Эппингер разработал проект домового храма, но он остался на бумаге. Автором нового проекта стал ведомственный архитектор И.А. Варнек, средства предоставил купец П.Т. Павлов, получивший за это орден св. Анны 3-й степени. Иконы для иконостаса, выполненные по рисунку архитектора, написал С.В. Постемский. 18 августа 1863 г. произошло освящение устроенного за полгода храма, занявшего две палаты посреди верхнего этажа главного здания и отделанного «незатейливо, но просто и вполне изящно». Чтобы отделить больных от здоровых, во всю ширину храма до самого потолка была установлена стеклянная перегородка. Так как больница расширялась, то в 1897 г. храм был внутри переделан на средства попечителя А.М. Григорьева. Он стал двусветным, над ним появился купол. 24 октября 1897 г., в день престольного праздника, последовало новое освящение епископом Гдовским Назарием. Увещанием «падших женщин» (с 1900 г. больница стала только женской) в больнице занимались аристократки: графиня Е.Е. Ламберт и княжна М.М. Дондукова-Корсакова, известные своей благотворительностью. С 1879 г. при церкви действовало благотворительное общество помощи неимущим больным. Перед революцией его возглавлял настоятель — О.В. Травин. При изъятии властями 13 марта 1922 г. церковных ценностей больные и служащие пытались оказать сопротивление представителям власти. После этого в закрытой 6 апреля 1922 г. и отданной под клуб церкви (имущество взяла Екатерингофская церковь) находился партком



Т.П. Павлов

и конференц-зал Научно-исследовательского технологического института антибиотиков и медицинских ферментов.

Основоположник русской венерологии, последователь Рикора Вениамин Михайлович Тарновский (9 июля 1837 г. — 5 мая 1906 г.). В 1859 г. начал работать в должности сверхштатного врача в Калининской больнице и там положил начало первой русской венерологической школе. При поступлении на работу Тарновского спросили: «...вы хотите быть участковым врачом?», т. е. врачом, свидетельствующим по участкам проституток, каковыми были тогда все врачи Калининской больницы. Тарновский ответил, что хочет просто заниматься и наблюдать за больными, «Странно! к чему же это вам?», — ответили ему.

Он предложил отделить участковых врачей от больничных и заменить фельдшеров фельдшерницами, которых и стал обучать. Это предложение возмутило весь персонал и коллеги пригласили Тарновского в дежурную комнату и объявили, «что служить вместе с ним находят для себя неудобным». Только благодаря директору Медицинского Департамента доктору Пеликану Вениамин Михайлович смог продолжить свою работу в больнице.

В 1867 г. им был издан «Атлас к руководству для распознавания венерических болезней женщин и детей» с 15 рисунками, сделанными с натуры художником В. Рейнгардом. В 1867 г. Тарновский стал заниматься изучением нейросифилиса. По его проекту в 1868 г. было организовано «Суворовское учи-

лице для повивальных бабок» при Калинкинской больнице. В нем В.М. Тарновский в качестве доцента вел в течение 25 лет курс сифилидологии.

Еще в 1870 г. до открытия гонококка Тарновский опубликовал в виде монографии 18 лекций «Перелой и сифилис», где четко указал, что это два разных заболевания, и охарактеризовал анатомические изменения при гонорее.

В 1871 г. В.М. Тарновский описывает гипертрихоз, избыточное оволосение лба как возможный признак позднего врожденного сифилиса. В 1881 г. Тарновский предложил классификацию венерических болезней: использовать в статистических отчетах вместо общей графы «венерические болезни» четыре раздела: «сифилис, шанкры и его осложнения, перелой и его осложнения, незаразные болезни половых органов». В 1893 г. он предложил способ лечения мягкого шанкра йодоформом в виде присыпок, который получил признание в России и в странах Западной Европы.

В 1885 г. В.М. Тарновский публикует судебно-психиатрический очерк «Извращение полового чувства». В 1886 г. им издана книга «Половая зрелость, ее течение, отклонения и болезни». В этой книге есть глава «Меры для предупреждения заражения венерическими болезнями». В ней приводятся сведения об общественной профилактике с врачебно-полицейским надзором за проституцией, домах терпимости, проститутках-одиночках, тайной проституции; рекомендованы меры по оздоровлению проституции, врачебно-санитарные меры в войсках, в учебных заведениях, на фабриках и заводах и т. д.

В числе пациенток Калинкинской больницы были проститутки из борделей всех разрядов. Врач-венеролог М.И. Покровская, проводившая здесь в 1899 г. медико-психологическое обследование, упоминает о дорогих жрицах любви, окончивших гимназию, знающих несколько иностранных языков и сознательно избравших проституцию своей профессией. Женщины этого типа старались свести до минимума риск заразиться при исполнении своих обязанностей и даже предлагали ввести обязательный осмотр клиентов.

В.М. Тарновский был сторонником организованной проституции (регламентации), при которой проститутки подчинялись определенному врачебно-полицейскому режиму: зачисление в списки проституток, выдача специального билета («желтый билет») вместо обычного удостоверения личности (вида на жительство), ограничение свободы передвижения, сосредоточение проституток в особых домах терпимости. В 1888 г. в своей книге «Проституция и аболиционизм» Тарновский пытается доказать неизбежность проституции, причину которой он видел не в социальных условиях, а в сущности «прирожденных проституток».

Существует предание, согласно которому во время посещения Александром II Калинкинской боль-



В.М. Тарновский

ницы 4 апреля 1866 г., В.М. Тарновский вручил императору наперстный священнический крест. И после этого император, надев его, отправился в сопровождении племянника и племянницы на прогулку в Летний сад, где на него было совершено первое покушение, и пуля попала в этот «Крест Животворящий», защитив Александра II. Из личного дела № 1134 ведомства попечительного совета заведений общественного призрения в С. Петербурге конторы Калинкинской больницы о службе сверхштатного ординатора Вениамина Тарновского:

«Высочайшим повелением, выраженным в отношении г. Министра Императорского двора, от 22 апреля 1866 года за № 1929, на имя г. Попечителя больницы, Тайного Советника Розенберге-ра, за подношение 18-го числа, того же апреля лица, чинами Калинкинской Градской больницы, при верноподданническом адресе, того самого св. Креста, которым, при посещении сего Учреждения, 4-го апреля 1866 года, Государь император был осечен в домовой церкви означенной больницы, незадолго до чудесного избавления Своего от опасности, Его Императорское Величество Всемилоостивейшие повелеть соизволил: объявить подписавшим адрес лицам, за это приношение и верноподданнические чувства, Высочайшую благодарность...».

Еще в 1882 году Тарновский предложил создать русское профессиональное общество дерматовенерологов, но только в начале 1885 года вместе с А.Г. Полотебновым, Э. Шперком и др. разработали проект устава Русского сифилидологического и дерматологического общества и направили его, соглас-

но существующему тогда порядку, через петербургское градоначальство для утверждения в Медицинский совет Министерства внутренних дел 28 мая 1885 г. Министерство исключило из проекта устава пункты, в которых обществу предлагалось заниматься подготовкой рекомендаций по изменению законодательства, изучением причин возникновения и условий развития сифилиса. Из устава исключили пункт, предлагающий устанавливать связи с другими обществами и медицинскими факультетами университетов. В течение нескольких месяцев проект устава рассматривался в различных правительственных инстанциях и наконец был одобрен на заседании Медицинского совета Министерства внутренних дел 16 июля 1885 года. 9 августа устав утвердил управляющий Министерством внутренних дел статс-секретарь Дурново Петр Николаевич. Это было первое в мире национальное венерологическое общество, утвержденное на уровне государства, так как основанное в 1869 городское муниципальное общество в Нью-Йорке и Американское национальное общество в 1876 году предлагали заниматься только дерматологическими проблемами и не были зарегистрированы на государственном уровне.

20 октября 1885 года, в своей квартире на набережной реки Мойки 104, напротив арки Новой Голландии, В.М.Тарновский провел заседание первого в Европе русского сифилидологического и дерматологического общества.

В этом же доме жил граф А.И. Мусин-Пушкин и, возможно, хранилось до его переезда в Москву в 1798 г. «Слово о полку Игореве». Можно только представить себе ежедневный путь профессора В.М. Тарновского, действительного тайного советника, утром на работу в теплый, солнечный день по набережным реки Мойка, мимо арки Жан Валлен-Деламота, по Пряжке в Калинкинскую больницу для занятий любимым делом!

Вторым обществом в Европе стало Итальянское общество дерматологии и сифилиграфии, открытое 18 сентября 1885 года в г. Perugia.

В 1887 г. В.М. Тарновский выделил крупную сумму собственных сбережений на строительство клиники кожных болезней Женского медицинского института (Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова).

Благодарные женщины не забыли о нем и после его смерти, оставив на его памятнике в Ялте такие слова: «Профессору от жены и врачей. Нашему общему другу, высокоталантливому профессору — от учениц, женщин врачей».

Первый съезд по борьбе с сифилисом, проходивший в 1897 г. в стенах Калинкинской больницы, обязал клиентов публичных домов совершать интимный туалет перед контактом с девицей. Проститутки-одиночки («бланковые») приводили клиентов на квартиру. Они были обязаны ежедневно посещать врача. Для их осмотра было

оборудовано по специальному кабинету в Рождественской, Нарвской и Петербургской полицейских частях.

В 1920 г. на базе Калинкинской больницы были созданы центральная серологическая лаборатория, лаборатория по экспериментальному изучению сифилиса, а позднее — крупнейшая в стране микологическая лаборатория. В 1922 г. Калинкинской больнице было присвоено имя В.М.Тарновского. Однако с 1924 по 1927 г. функционировала только амбулатория, стационар возобновил свою деятельность лишь в 1927 г.

В больнице работал ученик С.П. Боткина Тимофей Павлович Павлов, автор академических трудов по этиологии и патогенезу экземы и общей патологии сифилиса. Старший ординатор О.В. Петерсен, впоследствии профессор и основатель кафедры кожных и венерических болезней в Клиническом институте Великой княгини Елены Павловны (в советское время — Государственный институт для усовершенствования врачей, ныне — Медицинская академия последипломного образования), создал в больнице музей муляжей и собрал коллекцию костей больных, умерших от сифилиса. В 1867 г. О.В. Петерсен сообщает о возбудителе мягкого шанкра стрептобацилле, дает описание бластомикоза. В Калинкинской больнице работала и первая в России женщина-венеролог З.Я. Ельцина. В стенах этого замечательного лечебного заведения был сделан ряд научных открытий: Н.И. Черепнин (1867) разработал метод лечения сифилиса подкожными впрыскиваниями сулемы, ординатор Р.Ф. Фосс (1876) доказал возможность передачи сифилиса через грудное молоко и кровь, Д.К. Заболотный проводил исследования по экспериментальному сифилису, Д.С. Чапин (1908) впервые описал острую язву вульвы. Долгое время главным врачом Калинкинской больницы был Э.Ф. Шперк. Став в 1870 г. старшим ординатором городской Калинкинской больницы, до того имевшей печальную славу «лечебной тюрьмы для проституток», он проводил там научные исследования и наблюдения. Шперк ввел несколько административных изменений: отменил карцер и телесные наказания больных женщин, разработал систему карточной регистрации заболеваний, придав этому тюремно-карательному заведению чисто лечебный облик. В 1887 г. он предложил провести реформу врачебно-полицейских мер для ограничения распространения сифилиса, полагая, что ограничение проституции и контроль распространения венерических заболеваний является делом всего общества. Э.Ф. Шперк активно участвовал в работе Общества охранения народного здравия во главе с принцем А.П. Ольденбургским, а в 1890 г. создал и возглавил Институт экспериментальной медицины (С.Я. Кульнев — главный врач с 1901 по 1924 г.). Его учениками были А.А. Сахновская и О.Н. Подвысоцкая.

Врачам больницы принадлежит инициатива массовых обследований населения с целью выявления венерических заболеваний. После 1930 года Калининская больница была реорганизована в кожно-венерологический институт, просуществовавший до 1956 г. Главным врачом института была назначена профессор О.Н. Подвысоцкая. В этом институте, директором которого был С.Е. Горбовицкий, работали Б.Н. Хольцов, С.К. Розенталь, П.Н. Кашкин, П.Г. Оганесян, Л.А. Штейнлухт. Калининская больница стала предшественницей Военно-Медицинской академии. В течение многих десятилетий Калининская больница являлась клинической и учебной базой для Императорского клинического института Великой княгини Елены Павловны (Государственный институт для усовершенствования врачей, Санкт-Петербургская медицинская академия последиplomного образования), Женского медицинского института (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова), Санитарно-гигиенического медицинского института (Медицинская академия им. И.И. Мечникова), Военно-Медицинской академии.

В наше время в стационаре Ленинградского областного кожно-венерологического диспансера, являющемся правопреемником Калининской больницы, уже в течение более 50 лет располагается клиническая база Педиатрической медицинской академии. На этой базе вели работу профессора Л.А. Штейнлухт, Ф.А. Зверькова, доценты И.Г. Придвижкин, В.П. Качанов, ассистенты Г.П. Третьяков, А.В. Севашевич. В настоящее время научную и клиническую работу проводят профессор Д.В. Заславский, доцент О.В. Оловянишников, доцент Ю.С. Егорова. Осуществляет клинический прием больных профессор И.А. Горланов.

В начале 30-х годов прошлого века лечением и профилактикой сифилиса и гонореи в Ленинграде занимались 20 медицинских учреждений. Одновременно шла борьба с проституцией. С момента организации Ленинградского кожно-венерологического института произошла и коренная реорганизация учета и статистики инфекций, передаваемых половым путем. В Ленинградском кожно-венерологическом институте был организован специальный сектор орготдела. При организации учета венерических заболеваний в основу был положен принцип подхода к венерическим заболеваниям как к заразным хроническим болезням, которые требуют, с одной стороны, во всех свежих случаях сигнализационного оперативного учета и срочных лечебных и профилактических мер, с другой — для получения всей картины заболеваемости населения (болезненности) и разработки плановой борьбы с венерическими заболеваниями — регистрации всех случаев обращения в текущем году за лечением. Учет венерических заболеваний был организован на следующих принципах: обязательность учета для



С.Е. Горбовицкий

всех без исключения лечебных учреждений и врачей; централизация учета и статистической работы в Ленинградском кожно-венерологическом институте, что было введено приказом Ленгорздрави и Облздрави; единство формы учета.

В первые послевоенные годы существенную роль в оказании высококвалифицированной помощи больным венерическими заболеваниями в Ленинградской области сыграло создание в 1944 г. областного венерологического стационара на 110 коек. Л.Г. Дмитриев (1945) по этому поводу в Конъюнктурном обзоре писал: «Организация в Ленинграде областного венерологического стационара значительно улучшила оказание высококвалифицированной венпомощи в области и позволила полностью выполнить приказ НКЗ СССР об обязательной госпитализации острозаразных форм сифилиса, ликвидировать значительные вспышки в области, особенно в Ораниенбауме, Луге, Волхове, грибковых заболеваний среди организованного детства и оказать действенную лечебную помощь больным с туберкулезными заболеваниями кожи, обеспечить даже коечным лечением тех именно амбулаторных венбольных, которые не могли получить его на периферии из-за отсутствия венпомощи на месте или вследствие дальности местожительства больного от венучреждения и трудности сообщения. Наконец, существование Облвенстационара дало возможность госпитализировать для лечения не толь-

ко осложненную женскую гонорею, но принимать в стационар для обследования тех именно женщин, которые являлись порой неоднократными источниками заражения гонореей военнослужащих или же злостно уклонялись от всякого обследования и лечения...». Тем не менее в марте 1946 г. Областной венерологический стационар был свернут.

Ленинградский областной вендиспансер был организован в 1939 г. как чисто лечебно-консультативное венерологическое учреждение при Областной поликлинике Леноблздрави. Однако война разрушила сложившуюся к тому времени областную венерологическую службу. В первые послевоенные годы пришлось создавать все заново, на голом месте, так как к 1944 г. в области не сохранилось ни одного из ранее занимаемых под венерологические учреждения помещений, полностью отсутствовали специалисты в области лечения венерических заболеваний. Областной вендиспансер вновь стал функционировать только с мая 1944 г., после снятия блокады Ленинграда. В это время диспансер располагался на Невском проспекте (д. 83/41). Однако уже в 1945 г. становится очевидной необходимость выделения Областного вендиспансера в самостоятельное учреждение, так как к тому времени он приобрел совершенно новые, ранее не свойственные ему функции и большие обязанности при отсутствии ясного правового положения. Заведующий Областным вендиспансером, фактически неся функции областного венинспектора, не был оформлен приказом Облздрави и не имел полномочий, которые позволили бы ему более действенно влиять на руководителей венерологических учреждений, райздравов и на общемедицинскую сеть области, требовать от них проведения в жизнь своих указаний и контролировать их выполнение.

Самостоятельным учреждением Ленинградский областной вендиспансер стал, еще находясь на Невском проспекте. Однако ввиду аварийного состояния здания, в котором был расположен диспансер, в декабре 1951 г. он был срочно свернут, штат распущен, стационар закрыт, а все больные рассредоточены по диспансерам города. Ценой значительных усилий удалось в январе 1952 г. частично развернуть амбулаторный прием на базе кожно-венерологического диспансера № 18 Кировского района, а оргметодотдел — в Областной клинической больнице. Только 11 февраля 1952 г., благодаря вмешательству венотдела Минздрава РСФСР, Областному вендиспансеру были предоставлены два этажа в освободившемся трехэтажном корпусе Республиканского кожно-венерологического института РСФСР на пр. Огородникова, 23, в котором один этаж временно занимал Онкологический стационар. Длительное время не удавалось развернуть штатные койки, которые стали функционировать только с начала 1953 г., причем их число было уве-

лично до 50. После того как в 1956 г. из здания диспансера выехал Онкологический диспансер, коечный фонд диспансера был увеличен до 100 коек.

В настоящее время дерматовенерологическая служба Ленинградской области представлена следующими учреждениями: Ленинградским областным кожно-венерологическим диспансером, включающим помимо амбулаторного звена стационар на 110 коек, в том числе 50 коек — для больных венерологического профиля; стационарами в п. Морозовке (на 35 коек, из них 10 для дневного стационара) и в г. Тихвине (на 6 коек дневного стационара); 37 кожно-венерологическими кабинетами. В разные годы кожно-венерологический диспансер возглавляли Л.Д. Перевезенцев, Е.Л. Фридман, А.Я. Тихонова, М.И. Королев, К.Г. Бурлылева, доцент О.В. Оловянишников, в течение 6 лет; Б.Н. Никифоров, заслуженный врач России, в течение 24 лет. С 2007 г. по настоящее время главным врачом Ленинградского областного кожно-венерологического диспансера является доцент Ю.С. Егорова. В Областном кожно-венерологическом диспансере населению оказывается высококвалифицированная специализированная консультативно-диагностическая и лечебно-профилактическая дерматовенерологическая помощь в полном объеме, анализируется уровень заболеваемости и разрабатываются мероприятия, влияющие на его снижение. В общей сложности в Ленинградской области работают 54 врача-дерматовенеролога.

260 лет сотрудники Калининской больницы и их правопреемники, сотрудники Ленинградского областного кожно-венерологического диспансера, — на службе здоровью Отечества!

Литература

1. Ашурков Е.Д., Тарновский В.М. и его роль в женском медицинском образовании. Вест. дерматол. и венерол. 1957. № 1.
2. Беляков Н.А., Михайлович В.А., Хмельницкий О.К., Шербо А.П. Императорский клинический институт Великой княгини Елены Павловны. -СПб.: СПбМАПО, 1999, 284 с.
3. Горбатенко СБ. Петергофская дорога. СПб., 2001.
4. Гусаков Н.И. История отечественной дерматовенерологии. М. 2007, 461 с.
5. Залесский С. Очерки главнейших публичных заведений Санкт-Петербурга и Москвы. Казань, 1859.
6. Капустин М.Я. Калининская городская больница в Санкт-Петербурге. СПб., 1885.
7. Кобак А.В., Антонов В.В., Невский архив. Историко-краеведческий сборник. СПб. 1999.
8. Кожевников П.В., Фролова М.А. Роль больницы имени В.М. Тарновского в развитии отечественной венерологии и дерматологии. Вест. дерматол. и венерол. 1963; 5: 62—64.
9. Петров П.Н. История Санкт-Петербурга. СПб., 1885, 585 с.
10. Пыляев М.И. Забытое прошлое окрестностей Петербурга. СПб., 1889 (Препр. СПб., 1994).
11. Семенова Т.М. Калининская городская больница в Санкт-Петербурге. Aqua vitas. 1997; 1: 40—44.
12. Фролова М.А. История старейшей в России Калининской кожно-венерологической больницы: Дисс. ... канд. мед. наук. Л., 1959.
13. Юрьев В.К., Заславский Д.В., Никифоров Б.Н. Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем, в Ленинградской области: прошлое, настоящее, будущее. СПб., 2008, 159 с.

К 60-ЛЕТИЮ

В.А. МОЛОЧКОВА



Исполнилось 60 лет Владимиру Алексеевичу Молочкову — заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского, главному дерматовенерологу Московской области.

В.А. Молочков работает в системе здравоохранения 32 года. После окончания заочной аспирантуры в 1988 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1993 г. докторскую диссертацию. В 1995 г. утвержден в звании профессора. В клинике дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, возглавляемой проф. В.А. Молочковым с 1994 г., ежегодно лечатся и наблюдаются более 700 пациентов с наиболее сложной и тяжелой дерматовенерологической и дерматоонкологической патологией.

В.А. Молочков — автор более 500 опубликованных работ, среди которых 15 монографий, 26 инструктивных методических рекомендаций, указаний, писем по различным вопросам дерматовенерологии и дерматоонкологии, 10 изобретений. Под руководством Владимира Алексеевича выполнены 39 диссертационных работ (9 докторских и 30 кандидатских). Основными научными направлениями его деятельности являются проблемы дерматоонкологии и уретрогенных инфекций, передаваемых по-

ловым путем. Научные достижения В.А. Молочкова отражены в докладах и выступлениях на различных научно-практических форумах, съездах, конференциях и симпозиумах как дерматологов, так и онкологов, гинекологов, урологов.

Под его руководством опубликованы 14 сборников научных трудов, выполнены 3 научные темы, входящие в республиканскую программу по дерматовенерологии. В связи с высокой распространенностью в стране урогенитального хламидиоза по инициативе В.А. Молочкова выполнялась первая в нашей стране научно-практическая программа: «Повышение качества лечебно-диагностической помощи больным урогенитальным хламидиозом в Московской области». Разработанные в ходе выполнения программы новые диагностические и лечебные методологии способствовали повышению эффективности борьбы с урогенитальным хламидиозом и снижению заболеваемости им в Московской области.

Являясь главным дерматовенерологом Московской области, В.А. Молочков уделяет много внимания подготовке врачебных кадров, возглавляя кафедру дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, а также кафедру кожных и венерических болезней факультета постдипломного профессионального обучения Московской медицинской академии (ММА) им. И.М. Сеченова, развернутых на базе клиники дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНКИ.

В.А. Молочков — член ученого совета МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, факультета постдипломного профессионального обучения врачей ММА им. И.М. Сеченова, диссертационного совета Государственного научного центра дерматовенерологии, председатель Московского областного научно-практического общества дерматовенерологов. Он является заместителем главного редактора «Российского журнала кожных и венерических болезней», членом экспертного совета ВАК по докторским диссертациям, консультантом Медицинского центра Управления делами Президента РФ. С 2008 г. проф. В.А. Молочков — почетный член общества дерматовенерологов Федеративной Республики Германия. За научные дости-

жения в области дерматовенерологии и дерматоонкологии в ноябре 2006 г. ему было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

В.А. Молочков — один из ведущих ученых и специалистов России по кожным и венерическим болезням. Его работы посвящены актуальным вопросам дерматологии, дерматоонкологии, инфекций, передаваемых половым путем. Высокий профессионализм Владимира Алексеевича, творческая инициатива ученого, огромная консультативная и методическая работа в практическом здравоохранении снискали ему авторитет и уважение как в научном мире нашей страны, так и далеко за ее пределами.

Редакция журнала «Вестник дерматологии и венерологии» поздравляет В.А. Молочкова с юбилеем, желает ему крепкого здоровья и новых научных достижений.

К 60-ЛЕТИЮ

К.А. КОНЮХОВОЙ



6 октября 2010 г. исполнилось 60 лет главному врачу Государственного учреждения здравоохранения «Центр специализированных видов медицинской помощи им. В.П. Аваева» Каринэ Александровне Конюховой.

К.А. Конюхова родилась в Пятигорске, в 1973 г. окончила Харьковский медицинский институт по специальности «лечебное дело». В 1975 г., начала работать в Тверском областном кожно-венерологическом диспансере врачом-дерматовенерологом. В 1980 г. Каринэ Александровну назначили заведующей поликлиникой Областного кожно-венерологического диспансера, а через 5 лет, в 1985 г., она стала главным врачом диспансера.

Вот уже более 25 лет К.А. Конюхова возглавляет Центр им. В.П. Аваева (ранее Тверской областной кожно-венерологической диспансер). Организаторские способности, оптимизм, профессионализм, порядочность и эрудиция — вот те качества, которые отличают Каринэ Александровну. Обладая огромной энергией и упорством, умением нести ответственность, Каринэ Александровна притягивает к себе людей. За многие годы учреждение, которым руководит К.А. Конюхова, не раз претерпевало серьезную реорганизацию.

В ходе оптимизации работы сделан акцент на развитие стационарзамещающих технологий. В учреждении создано отделение для обследования и лечения ВИЧ-инфицированных беременных и детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей. Динамично развиваются новые направления деятельности учреждения, связанные с вопросами демографии и репродуктивного здоровья. Под руководством Каринэ Александровны в 2006 г. организован Центр охраны репродуктивного здоровья под-

ростков и молодежи (КДМ — «Клиника дружественная молодежи»). За 3 года в КДМ обратилось более 36 000 пациентов в возрасте от 15 до 24 лет. Особое внимание уделяется профилактической работе: психологами и специалистами проведено более 80 семинаров и тренингов по пропаганде здорового образа жизни в учебных заведениях разного уровня Тверской области. Опыт работы внедряется на территории Российской Федерации, о чем свидетельствуют проведенные на базе учреждения тренинги для ученых и практиков под эгидой Детского фонда ООН ЮНИСЕФ и ЮНФПА. Организована работа по профилактике рождения детей с врожденными уродствами.

Расширение объема и качества оказываемых услуг создает комфортные условия для пациентов и дополнительную мотивацию для персонала. За период 2007—2009 гг. В Центре была разработана и внедрена система внутреннего контроля качества, что повысило ответственность персонала за порученное дело и стимулировало творческую инициативу, направленную на повышение эффективности деятельности.

К.А. Конюхова постоянно повышает свою квалификацию, участвует в выставках, форумах. Она является членом Совета по здравоохранению при губернаторе Тверской области, главным внештатным специалистом Департамента здравоохранения Тверской области.

Каринэ Александровна обладает талантом практически организовывать работу подчиненного ей коллектива и направлять деятельность работников на осуществление задач, стоящих перед ними. Умеет создать в коллективе благоприятный морально-психологический климат. Она способна решать про-

блемы, требующие аналитической оценки в процессе принятия и выработки нестандартных решений. Возглавляемая ею организационно-методическая и консультативная работа со специалистами Тверской области позволила добиться современного подхода к ведению больных дерматовенерологического профиля. Имеет более 40 печатных работ в различных медицинских изданиях.

Каринэ Александровна много сил и времени отдает делу по спасению бесценного культурного наследия Тверского края.

По инициативе К.А. Конюховой в 2002 г. был создан благотворительный фонд «По восстановлению церкви во имя иконы Божьей Матери «Всех скорбящих Радостей» (с грошиками)». За период работы фондом изданы книги по историко-культурному наследию Тверской области: С. Костенко «Прошлое, озари настоящее», Г. Лебедевской «Путешествия по страницам Тверского искусства», «Тверские усадьбы. Впечатления», сейчас готовится II том книги «Тверские усадьбы». Основная цель фонда — восстановление внутреннего убранства. Фонд много сделал, чтобы возродить историческую память жителей Твери: архиепископом Тверским и Кашинским Виктором в ноябре 2002 г. проведен первый молебен в восстанавливаемом храме, посажена туевая аллея памяти возле здания больницы. На сегодняшний день практически воссоздан иконостас, приобретена церковная утварь. Возведен купол главки храма. 19 мая 2008 г. архиепископом Тверским и Кашинским Виктором освещен и установлен крест в храме.

К.А. Конюхова принимала активное участие в подготовке материалов и организации праздника День русской усадьбы. С 2004 г. К.А. Конюхова принимает активное участие в работе Геральдической комиссии при губернаторе Тверской области, комиссии по государственным наградам при губернаторе Тверской области. По инициативе фонда «ИКСО» разработан и учрежден почетный знак губернатора Тверской области «За благотворительность. Великая княгиня Анна Кашинская», в 2008 г. была учреждена серебряная медаль фонда «ИКСО» «За отличия неслужебные. Аваев», зарегистрированная в Государственном геральдическом реестре РФ.

Каринэ Александровна в 1999 г. получила звание «Заслуженный врач Российской Федерации», в 2000 г. награждена нагрудным знаком губернатора Тверской области «За заслуги в развитии Тверской области», в 2005 г. — Почетным знаком губернатора Тверской области «Крест святого Михаила Тверского». К.А. Конюхова имеет благодарность министра культуры и массовых коммуникаций Российской Федерации, награждена Национальной премией «За заслуги в деле сохранения, возрождения и популяризации архитектурного наследия России», орденом Русской Православной Церкви Святой Равноапостольной Княгини Ольги III степени, является лауреатом литературной премии имени М.Е. Салтыкова-Щедрина за 2004 г., награждена Национальной премией «Культурное наследие» в 2007 г.

Редакция журнала «Вестник дерматологии и венерологии» сердечно поздравляет Каринэ Александровну с юбилеем, желает ей здоровья и благополучия, дальнейших творческих успехов.