

Российская
ассоциация
педиатрических
центров
рекомендует



РАПЦ

РОДВ Российское общество
дерматовенерологов

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ №1/2009



Скин-кап – инновация, проверенная временем!*



Скин-кап - эффективный негормональный препарат для лечения атопического дерматита с тройным активным действием: противовоспалительным, антибактериальным, противогрибковым.

НОВИНКА
Скин-кап
крем 15 г

отпускается
БЕЗ РЕЦЕПТА

Произведено «Хеминова Интернасьональ, С.А.» Мадрид, Испания для ООО «Инвар®», Россия
тел./факс: (495) 962 1662, (812) 702 3818, (8452) 52 1352
www.skin-cap.ru, www.invar.ru

Реклама. Товар сертифицирован.
Регистрационное удостоверение №П N012231/02 от 07.07.2008.

* - в России с 1995 года.

№1
2009



III ВСЕРОССИЙСКИЙ К О Н Г Р Е С С ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ

27 – 31 октября 2009 г.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе III Всероссийского конгресса дерматовенерологов, который состоится 27 – 31 октября 2009 г. в Казани.

Место проведения: г. Казань,
ул. Николая Ершова, дом 1.

Основные научные направления конгресса:

1. Новые медицинские технологии в дерматовенерологии.
2. Организация оказания дерматовенерологической помощи гражданам Российской Федерации.
3. Разработка порядка оказания отдельных видов медицинской помощи и стандартов медицинской помощи в дерматовенерологии.
4. Инновационные технологии лабораторной диагностики ИППП и заболеваний кожи.
5. Дерматология: возможности и перспективы в диагностике и лечении.
6. Диагностика и терапия инфекций, передаваемых половым путем.
7. Эстетическая и антивозрастная медицина.

Научная программа конгресса включает пленарные доклады, секционные заседания, лекции, научные и сателлитные симпозиумы.

В рамках научно-организационных мероприятий конгресса состоятся:

- заседание профильной комиссии по дерматовенерологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации;
- обсуждение Клинических рекомендаций по ведению пациентов с дерматозами и инфекциями, передаваемыми половым путем;
- ежегодная конференция общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов».

Адрес Оргкомитета:

107076, Москва, ул. Короленко, д.3, стр.6, ком. 403;

Тел: (495) 964-26-00;

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

Официальный сайт: www.cnikvi.ru (Информация о конгрессе)



Приглашаем принять участие в научно-практической конференции в честь юбилея «Иркутскому областному кожно-венерологическому диспансеру – 85 лет»

В программе конференции:

- Лицензирование специализированной дерматологической помощи;
- Организация дерматологической помощи на современном этапе;
- Современные принципы терапии дерматозов;
- Диагностика, лечение и профилактика урогенитальных инфекций;
- Актуальные проблемы дерматокосметологии;
- Клиническая микология на современном этапе.

Контактные телефоны: 24-28-61, 24-36-16
www.venera.irk.ru, e-mail: venera@irmail.ru

Адрес: 664003 г. Иркутск, ул. Фурье, 2

XIII Сибирская межрегиональная научно-практическая конференция ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ СИБИРИ: НАУКА И ПРАКТИКА Специализированная выставка «Новые лекарственные средства и оборудование в дерматокосметологии – 2009»

Основные научные направления конференции:

- Вопросы патогенеза, диагностики и лечения дерматозов ИППП, их влияние на репродуктивную функцию;
- Детская дерматовенерология;
- Новые технологии в лабораторной диагностике;
- Дерматокосметология;
- Новые лекарственные средства и медицинская техника.

Конференция состоится 19 – 20 марта 2009 г.
по адресу:
г. Новосибирск, ул. Ленина, 24
ДК им. Октябрьской революции

Адрес: 830082 Новосибирск,
ул. Тимирязева, 66,
кафедра дерматовенерологии
лечебного факультета НГМУ

Тел. (383) 225-88-04. Тел./факс (383) 225-07-43,
e-mail: sadv@km.ru



Учредители

Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Минздравсоцразвития России»



Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов»

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

1'2009

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.: (495) 964 2619
e-mail: vestnik@cnikvi.ru

ИЗДАТЕЛЬСТВО:

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 2 200 экз.

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

Индекс для подписчиков — **72082**.

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

*Электронная версия журнала «Вестник дерматологии и венерологии» размещена на сайте Научной Электронной библиотеки. Условия доступа к журналу можно найти на сайте www.elibrary.ru
Журнал «Вестник дерматологии и венерологии» включен в Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

А. А. КУБАНОВА

Заместитель главного редактора

В. А. САМСОНОВ

Ответственный секретарь

И. Н. ЛЕСНАЯ

Научный редактор

В. А. ВОЛНУХИН

В. В. ДУБЕНСКИЙ

А. А. КУБАНОВ

Н. В. КУНГУРОВ

А. А. МАРТЫНОВ

О. С. ПАНОВА

А. В. САМЦОВ

С. В. СИДОРЕНКО

Ю. К. СКРИПКИН

Н. В. ФРИГО

И. Г. ШАКУРОВ

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Указ Президента Российской Федерации о награждении
государственными наградами Российской Федерации **4**

Приказ Министерство здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
№ 622 от 5 ноября 2008 г. **6**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.Р. ХАЙРУТДИНОВ, И.А. ПОНОМАРЕВ, А.С. ЖУКОВ,
А.В. САМЦОВ, Е.Н. ИМЯНИТОВ
Новая генетическая детерминанта псориаза —
Ile479Leu полиморфизм гена каспазы-10 **12**

ORIGINAL ARTICLES

V.R. HAIRUTDINOV, I.A. PONOMAREV, A.S. GUCOV, A.V. SAMTSOV,
E.N. IMYANITOV
Novel genetic determinant of the psoriasis —Ile479Leu
caspase-10 gene polymorphism

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А.Г. ПАШИНЯН, Д.Г. ДЖАЕВА, Г.Б. АРУТЮНЯН
Критерии оценки качества оформления медицинской
документации в лечебно-профилактических учреждениях
дерматовенерологического профиля **15**

ORGANIZATION OF HEALTH SERVICE

A.G. PASHINYAN, D.G. DZHAVAYEVA, G.B. ARUTYUNYAN, I.N. KISELEVA
Criteria for assessing the quality of filling-in
medical documents at dermatovenerological health
care institutions

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

В.В. ДУБЕНСКИЙ, ВЛ.В. ДУБЕНСКИЙ, А.А. ГАРМОНОВ
Новообразования кожи в практике дерматовенеролога.
Вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза и диагностики **18**

URGENT PROBLEM

V.V. DUBENSKY, VL.V. DUBENSKY, A.A. GARMONOV
Skin neoplasms in dermatovenerological practice. Problems
of epidemiology, etiopathogenesis and diagnostics

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Дифференциальная диагностика эритродермической
формы грибкового микоза и других эритродермий **27**

Алгоритмы лабораторного обследования пациенток
для диагностики урогенитальной хламидийной инфекции **33**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.В. ПАВЛОВА, Ю.К. СКРИПКИН
Новые аспекты патогенеза атопического дерматита:
психонейроиммунные взаимодействия **38**

М.Р. РАХМАТУЛИНА, И.А. НЕЧАЕВА
Патогенетические и клинико-диагностические аспекты
папилломавирусной инфекции аногенитальной области
у детей **42**

LITERATURE REVIEW

O.V. PAVLOVA, YU. K. SKRIPKIN
New aspects of pathogenesis of atopic dermatitis:
psycho-neuro-immune network

M.R. RAKHMATULLINA, I.A. NECHAYEVA
Pathogenetic, clinical and diagnostic aspects
of papilloma viral infection in the anogenital
area in children

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Е. ГУШЧИН, Н.В. ФРИГО, Л.А. ДУДАРЕВА,
Л.М. ТОПОРОВСКИЙ, С.В. РОТАНОВ
Перспективы применения полимеразной цепной реакции
в диагностике ранних форм сифилиса **46**

SCIENTTIFIC RESEARCHES

A.YE. GUSHCHIN, N.V. FRIGO, L.A. DUDAREVA,
L.M. TOPOROVSKY, S.V. ROGANOV
Prospects of applying the polymerase chain reaction in
patients with early forms of syphilis

ВРАЧЕБНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ
И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ф.И. ДЕВЛИКАМОВА, О.Р. ОРЛОВА, О.А. РАХИМУЛЛИНА, А.А. РОГОЖИН
Нейрофизиологическая характеристика мимической
мускулатуры верхней трети лица после многократного
введения ботулотоксина типа А **52**

MEDICAL COSMETOLOGY
AND AESTHETIC MEDICINE

F.I. DEVLKAMOVA, O.R. ORLOVA, O.A. RAKHIMULLINA, A.A. ROGOZHIN
Neurophysiological characteristics of muscles of
expression in the upper third part of the face after multiple
administration of botulinus toxin type A

А.С. ЮСУПОВ
Исследование эффективности и безопасности
эпигаллокатехин-3-галлата геля «Галадерм»
при проведении лазерной шлифовки рубцов кожи **59**

A.S. YUSUPOV
A study of the efficacy and safety of
epigallocatechin-3-gallate (Galaderm gel) for laser polishing
of scar tissues

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

В.А. САМСОНОВ, [А.М. ВАВИЛОВ], Ю.И. МАТУШЕВСКАЯ
Озобленная волчанка Бенье–Теннесона — редкая
разновидность саркоидоза **64**

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

V.A. SAMSONOV, [A.M. VAVILOV], YU.I. MATUSHEVSKAYA
Lupus pernio (Besnier-Tenneson syndrome) — a rare form
of sarcoidosis

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Л.А. ТАМАЗОВА, К.Н. СУВОРОВА

Клиническая дифференциальная диагностика себорейной экземы

68

А.К. АЛЕКСАНДРОВА, Г.И. СУКОЛИН

Клинические особенности синдрома Нетертона (наблюдения из практики)

71

Н. В. КУНГУРОВ, Т. А. СЫРНЕВА, Е. Б. КОРЮКИНА

Атипичные и редкие формы чесотки

75

Н.Н. МУРАШКИН, Л.П. МАЗИТОВА, Л.С. НАМАЗОВА
Особенности ангиогенеза и обоснование патогенетической терапии у детей, страдающих псориазом

81

М.А. МОКРОНОСОВА

Противостафилококковая иммунотерапия у больных atopическим дерматитом

88

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

L.A. TAMAZOVA, K.N. SUVOROVA

Clinical differential diagnostics of seborrheic dermatitis

A.K. ALEKSANDROVA, G.I. SUKOLIN

Clinical features of the Netherton syndrome(a practical observation)

N.V. KUNGUROV, T.A. SYRNEVA, YE.B. KORYUKINA

Atypical and rare forms of scabies

N. MURASHKIN, L. MAZITOVA, L. NAMAZOVA

Particular features of angiogenesis and substantiation of nosotropic treatment of children suffering from psoriasis

M.A. MOKRONOSOVA

Antistaphylococcal immunotherapy in patients with atopical dermatitis

ХРОНИКА

X Всероссийский съезд дерматовенерологов

96

Первый Байкальский симпозиум «Антивозрастная и восстановительная медицина»

100

Награждены медалью РОДВ в 2008 году

101

Кохан Муза Михайловна

101

Игликов Валерий Адигамович

103

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ

Статьи, опубликованные в журнале

«Вестник дерматологии и венерологии» в 2008 году

105

Подписаться на журнал
«**ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ**»

(первое полугодие 2009 года)

МОЖНО ВО ВСЕХ ПОЧТОВЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ СВЯЗИ РОССИИ

в каталоге

АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»

«ГАЗЕТЫ. ЖУРНАЛЫ».

ИНДЕКС ПОДПИСКИ — 72082



УКАЗ

ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

О награждении государственными наградами Российской Федерации

**За большой вклад в развитие здравоохранения и
многолетнюю добросовестную работу наградить**

ОРДЕНОМ "ЗА ЗАСЛУГИ ПЕРЕД ОТЕЧЕСТВОМ" IV СТЕПЕНИ

КУБАНОВУ Анну Алексеевну - директора федерального государственного учреждения "Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт", город Москва.

**За достигнутые трудовые успехи и многолетнюю
добросовестную работу наградить:**

ОРДЕНОМ ПОЧЕТА

АКСЕНОВУ Ольгу Ивановну - начальника Управления санитарного надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

ПИСАРЕНКО Константина Георгиевича - начальника федерального государственного учреждения здравоохранения "Центральная медико-санитарная часть № 21", город Электросталь Московской области

За заслуги в области социальной защиты населения и многолетнюю добросовестную работу присвоить почетное звание

**"ЗАСЛУЖЕННЫЙ РАБОТНИК СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ"**

БЫЧКОВОЙ Людмиле Ивановне - начальнику территориального отраслевого исполнительного органа государственной власти Свердловской области - управления социальной защиты населения Орджоникидзевского района города Екатеринбурга

КАБОЛОВОЙ Ларисе Хазбиевне - председателю Комитета Республики Северная Осетия - Алания по занятости населения

КАТИНОЙ Лидии Николаевне - руководителю управления департамента министерства здравоохранения и социального развития Самарской области

МАТВЕЕВОЙ Людмиле Михайловне - руководителю управления социальной защиты населения муниципального района Исаклинский Самарской области.

За заслуги в обучении и воспитании учащихся и многолетний добросовестный труд присвоить почетное звание

"ЗАСЛУЖЕННЫЙ УЧИТЕЛЬ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ"

НАУМКИНУ Борису Ивановичу - директору государственного образовательного учреждения среднего профессионального образования "Егорьевское медицинское училище имени Героя Советского Союза З.Самсоновой", Московская область.



Президент
Российской Федерации **Д. Медведев**

Москва, Кремль
7 ноября 2008 года
№ 1592



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

П Р И К А З

5 ноября 2008 г.

№ 622

Москва

**Об Экспертном совете в сфере здравоохранения
Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации**

В соответствии с пунктом 6.4. Положения о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 2004 г. № 321 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2004, №28, ст.2898), и в целях реализации государственной политики в сфере здравоохранения, повышения роли научных, образовательных медицинских учреждений и общественных организаций в области охраны и укрепления здоровья населения, усиления их ответственности за состояние и развитие системы здравоохранения п р и к а з ы в а ю:

1. Создать Экспертный совет в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (далее – Экспертный совет).
2. Утвердить:
Состав Экспертного совета согласно приложению № 1;
Положение об Экспертном совете согласно приложению № 2.

3. Возложить организационно-методическое руководство Экспертным советом на Департамент науки, образования и кадровой политики (И.Л. Андреева), Департамент организации медицинской помощи и развития здравоохранения (О.В. Кривонос) и Департамент развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения (В.И. Широкова).

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра В.И. Скворцову.

Министр



Т. Голикова

Приложение № 2
к приказу Министерства
здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
от 5 ноября 2008 г. № 622

Положение
об Экспертном совете в сфере здравоохранения
Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

1. Экспертный совет в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (далее — Экспертный совет) является совещательным органом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (далее — Министерство), создаваемым в целях реализации функций Министерства по выработке государственной политики в сфере здравоохранения, повышения роли научных, образовательных медицинских учреждений и общественных организаций в области охраны и укрепления здоровья населения, усиления их ответственности за состояние и развитие системы здравоохранения.

2. Экспертный совет в своей деятельности руководствуется Конституцией Российской Федерации, федеральными конституционными законами, федеральными законами, указами и распоряжениями Президента Российской Федерации, постановлениями и распоряжениями Правительства Российской Федерации, нормативными правовыми актами Министерства и настоящим Положением.

3. Экспертный совет действует на общественных началах.

4. Основными принципами деятельности Экспертного совета являются коллегиальность, компетентность, гласность, независимость, соблюдение норм профессиональной этики.

5. Основными задачами Экспертного совета являются:

а) участие в разработке порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи при конкретных заболеваниях и состояниях;

б) участие в разработке предложений по совершенствованию системы оценки качества медицинской помощи, оказываемой населению;

в) экспертная оценка новых методов профилактики, диагностики, лечения, реабилитации и медицинских технологий;

г) участие в выборе приоритетных направлений научных медицинских исследований, их организации и координации;

д) участие в разработке предложений по оптимизации управления медицинскими кадрами, участие в реализации основных направлений кадровой политики;

— участие в комплексной оценке кадрового обеспечения: уровня подготовки врачей, рациональности их размещения, профессионально-должностной структуры и эффективного использования медицинских кадров;

— участие в определении кадрового профиля для каждого субъекта Российской Федерации;

— участие в разработке прогноза развития кадрового потенциала здравоохранения с учетом перспектив ее развития;

— участие в планировании и организации кадрового обеспечения здравоохранения по медицинским специальностям;

е) участие в разработке порядка и условий занятия профессиональной (медицинской и фармацевтической) деятельностью;

ж) обсуждение по предложению председателя Экспертного совета иных вопросов, относящихся к сфере здравоохранения.

6. Состав Экспертного совета утверждается приказом Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

В состав Экспертного совета включаются представители Министерства, федеральных служб и федерального агентства, подведомственных Министерству, Российской академии наук, Российской академии медицинских наук, председатель Совета ректоров медицинских и фармацевтических вузов России, главные внештатные специалисты Министерства.

7. Председателем Экспертного совета является Министр здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Председатель Экспертного совета осуществляет общее руководство, определяет направления работы Экспертного совета, организует его работу, осуществляет общий контроль над реализацией принятых Экспертным советом решений, распределяет обязанности между членами Экспертного совета.

Заместителем председателя Экспертного совета является один из заместителей Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Председатель Экспертного совета (в его отсутствие заместитель председателя Экспертного совета) председательствует на заседаниях Экспертного совета.

8. Экспертный совет осуществляет свою работу во взаимодействии со структурными подразделениями Министерства, Министерства образования и науки Российской Федерации, Российской академии наук, Российской академии медицинских наук, с образовательными и научными организациями в сфере деятельности Министерства, другими заинтересованными ведомствами и организациями, а также общественными объединениями в сфере здравоохранения.

9. Экспертный совет собирается на заседания по мере необходимости, но не реже двух раз в год.

10. Заседания Экспертного совета проводятся в присутствии не менее двух третей членов Экспертного совета.

Решения Экспертного совета принимаются большинством голосов членов Экспертного совета, присутствующих на заседании. При равенстве голосов решающим является голос председательствующего на заседании Экспертного совета. Особое мнение члена Экспертного совета излагается в письменном виде и подписывается членом Экспертного совета.

По итогам заседания Экспертного совета оформляется протокол. Протокол заседания Экспертного совета подписывает председатель Экспертного совета или его заместитель, председательствовавший на заседании. Протокол заседания Экспертного совета рассылается всем членам Экспертного совета. Особое мнение члена Экспертного совета прилагается к протоколу заседания Экспертного совета.

11. Состав Экспертного совета пересматривается по мере необходимости, но не реже одного раза в год.

12. В составе Экспертного совета создаются профильные комиссии.

В состав профильных комиссий в установленном порядке включаются главные внештатные специалисты по соответствующим специальностям органов управления здравоохранением всех субъектов Российской Федерации, директора профильных научных организаций, ведущие ученые и специалисты, представители профессиональных медицинских обществ и ассоциаций по специальности.

Председателем профильной комиссии является главный внештатный специалист Министерства. Председатель профильной комиссии определяет ее состав, формирует постоянно действующую рабочую группу в количестве 11 человек и план работы на год. В состав рабочей группы входят: председатель профильной комиссии, шесть главных внештатных специалистов органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, три представителя профильных научных организаций, ведущих ученых и специалистов, представитель профессиональных медицинских обществ и ассоциаций по специальности. Состав профильной комиссии, рабочей группы и план работы на год утверждается заместителем председателя Экспертного совета.

Председатель профильной комиссии организует работу профильной комиссии и рабочей группы по выполнению заданий Экспертного совета и департаментов Министерства, на которые возложено организационно-методическое руководство Экспертным советом, распределяет обязанности между членами профильной комиссии.

Профильная комиссия:

участвует в разработке стратегии развития соответствующей области и направления медицины и тактических решений по ее реализации с целью обеспечения современного уровня оказания медицинской помощи и санитарно-эпидемиологического благополучия населения;

участвует в разработке нормативных правовых документов по профилю своей деятельности;

участвует в организации внедрения современных медицинских и организационных технологий по соответствующим специальностям, повышении уровня санитарно-эпидемиологического надзора;

участвует в формировании номенклатуры специалистов с высшим, послевузовским, средним медицинским и фармацевтическим образованием, специальностей научных работников по профильной проблеме.

Рабочая группа в установленном порядке готовит и вносит через соответствующее структурное подразделение Министерства предложения для рассмотрения на заседаниях Комиссии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по рассмотрению порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов оказания медицинской помощи при конкретных заболеваниях и состояниях, Комиссии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по рассмотрению вопросов развития кадрового потенциала, научной и образовательной деятельности в сфере здравоохранения.

Заседания профильной комиссии и рабочей группы проводятся по мере необходимости, но не реже одного раза в квартал. Заседание профильной комиссии считается правомочным, если на нем присутствует не менее половины членов профильной комиссии. Заседание рабочей группы считается правомочным, если на нем присутствуют все члены рабочей группы. Решения профильной комиссии и рабочей группы принимаются большинством голосов, присутствующих на заседании. При равенстве голосов решающим является голос председателя профильной комиссии. Особое мнение члена профильной комиссии излагается в письменном виде и подписывается членом профильной комиссии.

По итогам заседания профильной комиссии и рабочей группы оформляется протокол, который подписывает председатель профильной комиссии. Особое мнение члена профильной комиссии прилагается к протоколу заседания профильной комиссии.

Протокол заседания профильной комиссии в 3-дневный срок после проведения заседания направляется в департаменты Министерства, на которые возложено организационно-методическое руководство Экспертным советом.

НОВАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНАНТА ПСОРИАЗА — Ile479Leu ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА КАСПАЗЫ-10

В.Р. ХАЙРУТДИНОВ³, И.А. ПОНОМАРЕВ², А.С. ЖУКОВ², А.В. САМЦОВ², Е.Н. ИМЯНИТОВ¹

Novel genetic determinant of the psoriasis — ile479Leu caspase-10 gene polymorphism

V.R. HAIRUTDINOV, I.A. PONOMAREV, A.S. GUCOV, A.V. SAMTSOV, E.N. IMYANITOV

¹ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова.

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова.

³ 442 Окружной военный клинический госпиталь, Санкт-Петербург.

Нарушение регуляции программируемой клеточной гибели может являться одним из ключевых звеньев патогенеза псориаза. Разрешение псориатических высыпаний в процессе терапии псориаза достигается благодаря элиминации активированных Т-лимфоцитов посредством апоптоза. Мы предположили, что полиморфизм гена каспазы-10, вероятно, обладающий функциональной значимостью, может быть ассоциирован с предрасположенностью к развитию псориаза, клиническим фенотипом заболевания и ответом на УФ-фототерапию. Молекулярно-генетическое тестирование полиморфизма проводилось методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции «в реальном времени». Анализ распределения полиморфных вариантов каспазы-10 Ile479Leu выявил статистически достоверное снижение встречаемости генотипов Leu/Leu у больных псориазом у 19 (19,6%) из 97, в сравнении со здоровыми донорами — у 88 (34,9%) из 252 ($p < 0,05$). Наличие генотипа Leu/Leu снижает риск развития этого заболевания. Полученные нами данные подтверждают, что полиморфизм генов апоптоза вовлечен в патогенез псориаза, что свидетельствует о перспективности данного направления исследований.

Ключевые слова: псориаз, предрасположенность, каспаза-10, полиморфизм, апоптоз.

Dysregulation of programmed cell death contributes to the pathogenesis of the most common skin disease, psoriasis. Furthermore, apoptotic elimination of infiltrating T-cells appears to play a key role in the therapy-induced clearance from psoriatic plaques. We hypothesized that polymorphism in gene caspase-10, which may affect the apoptotic properties of the corresponding protein, may correlate with the psoriasis predisposition, clinical forms and therapeutic response to the UV-phototherapy. Caspase-10 genotypes were determined by allele-specific real-time PCR. Genotype distribution was analyzed in the groups of cases and controls and its correlation with selected disease characteristics was investigated. The distribution of the codon 479 (Ile/Leu) caspase-10 gene polymorphism was different in psoriatic patients ($n = 97$) and healthy donors ($n = 252$). There was an inverse association between the presence of the Leu/Leu homozygotes and the psoriasis predisposition. The SNP located within the coding region of the caspase-10 gene tended to be overrepresented in non-affected controls vs. psoriatic patients (34,9% vs. 19,6%). In conclusion, our data support an involvement of apoptotic gene polymorphisms in the pathogenesis of psoriasis and warrant further investigations in this field.

Keywords: psoriasis; susceptibility, caspase-10; polymorphism; apoptosis.

Псориаз — мультифакторное полигенное заболевание с преимущественным поражением кожи, основная роль в иммунопатогенезе которого отводится Т-лимфоцитам. Предполагается, что неадекватная активация Т-лимфоцитов является ключевым событием в каскаде взаимодействий между клетками воспалительного инфильтрата, кровеносными сосудами и кератиноцитами, приводящих к развитию клинических проявлений заболевания [1]. Иммунный ответ при псориазе характеризуется наличием аутоиммунного компонента и дисбаланса в системе Т-клеток [2].

Регуляции программируемой клеточной гибели отводится важная роль в механизме развития аутоиммунных и дегенеративных заболеваний, неоплазий, синдромов приобретенного иммунодефицита

[3, 4]. Нарушение апоптоза, основного пути элиминации активированных Т-лимфоцитов, может являться одним из звеньев патогенеза псориаза [5]. Последовательная активация каспаз играет ключевую роль в заключительной фазе разрушения клетки путем апоптоза. Каспаза-10 относится к протеазам первого эшелона (иницирующим), являясь условным рубежом, после которого каскад реакций оказывается необратимым и клетка теряет пути к выживанию. Изменение функциональной активности иницирующих каспаз может привести к остановке программируемой клеточной гибели или повлиять на ее интенсивность, что, вероятно, проявится фенотипически. Каспаза-10 экспрессируется в клетках иммунной системы и участвует в развитии иммунного ответа, а также поддержании клеточного гомеостаза, играя важную роль в патогенезе ряда заболеваний [6–8]. Мутация гена каспазы-10 ассоциирована с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом (АЛПС-II), в основе которого лежат пер-

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма гена каспазы-10 Leu479Leu, у больных псориазом и здоровых доноров

Группа	Генотипы абс. (%)				Аллели абс. (%)		
	Leu/Leu	Leu/Le	Le/Le	всего	Leu	Le	Всего
Больные	19 (20)	62 (64)	16 (16)	97 (100)	100 (52)	94 (48)	194 (100)
Контроль	88 (35)	113 (45)	51 (20)	252 (100)	289 (57)	215 (43)	504 (100)

вичные дефекты апоптоза лимфоцитов и дендритических клеток. У больных с этим синдромом имеется генетически детерминированный дисбаланс гомеостаза лимфоцитов и нарушение иммунной толерантности [9, 10]. Имеются данные, свидетельствующие о возможной роли инактивирующих мутаций и генетических полиморфизмов каспазы-10 в патогенезе неходжкинских лимфом [11–13].

Одна из «альтернативных» функций семейства каспаз связана с регуляцией продукции клетками цитокинов. Известно, что специфическими субстратами каспазы-1 являются предшественники интерлейкина-1 β и другого провоспалительного цитокина — интерлейкина-18, который индуцирует продукцию γ -интерферона цитотоксическими Т-лимфоцитами и естественными киллерными клетками [14]. На клеточных линиях установлено, что инактивация генов каспазы-8 и каспазы-10 приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов [15, 16]. При псориазе наблюдается увеличение численности Т-лимфоцитов воспалительного инфильтрата и значительное возрастание продукции цитокинов, приводящих к усилению воспаления, гиперпролиферации и нарушению дифференцировки кератиноцитов, неоангиогенезу в дерме [1, 2].

Ген, кодирующий каспазу-10, содержит полиморфный участок в экзоне 3 — Le/Leu кодона 479. Наличие полиморфного участка в кодирующей области ДНК повышает вероятность функциональной значимости данного полиморфизма [17]. Проводя параллели между заболеваниями с нарушением регуляции иммунной системы, в патогенез которых вовлечены генетические изменения каспазы-10, и псориазом, мы поставили цель — сравнить встречаемость полиморфных аллелей гена каспазы-10 у больных псориазом и здоровых доноров, а также изучить характер распределения данного полиморфизма у пациентов с различными клиническими проявлениями заболевания.

Материал и методы

Объект исследования — 97 больных бляшечным псориазом, отобранных из числа пациентов клиники кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии. Критерием включения являлось наличие заболевания в течение 12 мес. и более. В качестве источника ДНК использовались лейко-

циты периферической крови. Возраст пациентов составлял от 15 до 73 лет (в среднем — 43,6 года). Тяжесть болезни оценивалась по шкале PASI: легкая степень — менее 12 баллов, средняя — от 12 до 20 баллов, тяжелая — более 20 баллов [18]. Тяжелая степень болезни наблюдалась у 28 (29%) больных, средняя — у 28 (29%) и легкая — у 41 (42%). Зимняя форма болезни отмечалась у 45 (46%) пациентов, летняя — у 16 (16%), смешанная — у 36 (37%). Интермиттирующий характер течения псориаза (с отсутствием высыпаний в периоды ремиссии или наличием только «дежурных» бляшек) имели 54 (56%) пациента, непрерывно рецидивирующий (непрерывный) — 43 (44%). Для оценки эффективности применения УФО в виде монотерапии псориаза использовался опросник оценки симптомов псориаза PSA (Psoriasis Symptom Assessment) [19]. Выраженную эффективность УФО в лечении заболевания отмечали 45 (46%) больных, умеренную — 33 (34%), отсутствие положительного эффекта или ухудшение — 19 (20%). В качестве контроля были изучены образцы крови 252 доноров, не имевших псориаза в анамнезе.

Выделение ДНК из периферических лейкоцитов крови проводили при помощи модифицированного соль-хлороформного метода [20]. Молекулярно-генетическое тестирование было основано на применении методики аллельспецифической (полимеразной цепной реакции ПЦР) «в реальном времени» на приборе «iQ iCycler» («Bio-Rad», США) [21]. Реакцию проводили в 10 мкл с двумя парами праймеров. Реакционная смесь содержала: 1 мкл (50 нг) ДНК-лизата в TE-буфере, 0,2 мкл ДНК-полимеразы «TermoStar» 5 ед./мкл, 10,0 мкл 2х ПЦР-буфера, 2,5 ммоль MgCl₂, 200 мкмоль дЦТФ, 200 мкмоль дТТФ, 200 мкмоль дГТФ, 200 мкмоль дАТФ, 0,5 мкл каждого праймера (аллельспецифический + общий), 0,5 мкл FAM-490 (400 нмоль), 0,2 мкл SYBR Green 100 и 7,6 мкл дистиллированной стерильной воды. Для проверки достоверности обнаруженных корреляций применяли метод χ^2 , произведена оценка отношения шансов (odds ratio).

Результаты

Анализ распределения полиморфных вариантов каспазы-10 Leu479Leu (см. таблицу) выявил статистически достоверное снижение встречаемости

генотипов Leu/Leu у больных псориазом — у 19 (19,6%) из 97, в сравнении со здоровыми донорами — у 88 (34,9%) из 252 ($p < 0,05$), (OR = -0,45; 95% CI: 0,25–0,83).

Статистический анализ результатов встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма гена каспазы-10 Pe479Leu среди больных псориазом с различной степенью тяжести, сезонностью, характером течения заболевания, ответом на УФ-терапию не выявил статистически достоверных различий.

Обсуждение и выводы

Настоящая работа направлена на изучение молекулярных основ патогенеза псориаза. Поиск специфических для псориаза генов обусловлен наличием у этого дерматоза наследственной предрасположенности. Распределение полиморфных вариантов генов апоптоза у больных псориазом к настоящему моменту малоизучено. Нами впервые проведена оценка встречаемости полиморфных аллелей гена каспазы-10 Pe479Leu в популяции Северо-Западно-го региона.

Полученные нами данные позволяют предположить, что Pe479Leu полиморфизм гена каспазы-10 является новой генетической детерминантой псориаза. Наличие генотипа Leu/Leu снижает риск развития этого заболевания. Аллель Leu является «мутантным», т.е. в ходе эволюции он появился позже «дикого» аллеля Pe. Каспазы-10 активируется при Fas-индуцируемой апоптотической гибели активированных T-лимфоцитов. Возможно, гомозиготный генотип Leu/Leu модулирует функциональную активность фермента каспазы-10, что оказывает влияние на клеточный гомеостаз иммунной системы и продукцию цитокинов. Генетический полиморфизм этой протеазы может быть связан с нарушением регуляции программируемой гибели клеток при псориазе и влиять на предрасположенность к развитию этого дерматоза.

Дальнейшее изучение факторов, модулирующих функциональную активность каспазы-10, представляется значимым в исследовании нарушений клеточного гомеостаза иммунной системы и понимании патогенеза псориаза.

Работа поддержана грантом РФФИ 06-04-48139.

Литература

- Nickoloff B.J., Nestle F.O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 113. — P. 1664-1675.
- Bowcock A.M. Understanding the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis, and autoimmunity via a fusion of molecular genetics and immunology. // Immunologic Research, Volume 32, Numbers 1-3, June 2005, pp. 45-56(12).
- Nicolas Bidere, Helen C. Su, and Michael J. Lenardo. Genetic disorders of programmed cell death in the immune system. Annual Review of Immunology. 2006. — Vol. 24: 321-352.
- Opferman J.T. Apoptosis in the development of the immune system. Cell Death and Differentiation (2008) 15, 234–242.
- Kastelan M., Massaria L., Brajac I. Apoptosis mediated by cytolytic molecules might be responsible for maintenance of psoriatic plaques. Medical Hypotheses. Volume 67, Issue 2, 2006, Pages 336-337.
- Boatright KM, Salvesen GS. Mechanisms of caspase activation. Curr Opin Cell Biol. 2003 15(6):725-31.
- Shi Y. Caspase activation: revisiting the induced proximity model. Cell. 2004 Jun 25; 117(7):855-8.
- Puck J.M., Zhu S. Immune disorders caused by defects in the caspase cascade. Current Allergy and Asthma Reports. 2003 Volume 3, Number 5. 378-384
- Cerutti E, Campagnoli MF, Ferretti M. et al. Co-inherited mutations of Fas and caspase-10 in development of the autoimmune lymphoproliferative syndrome. BMC Immunol. 2007 Nov 13;8:28.
- Zhu S., Hsu A., Vacek M. et al. Genetic alterations in caspase-10 may be causative or protective in autoimmune lymphoproliferative syndrome. Human Genetics. 2006. — Vol. 119, N. 3: 284-294.
- Lan Q, Zheng T, Chanock S, Zhang Y, Shen M, Wang SS, et al. Genetic variants in caspase genes and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. Carcinogenesis 2007; 28:823-7.
- Shin M.S., Kim H.S., Kang C.S. et al. Inactivating mutations of CASP10 gene in non-Hodgkin lymphomas. Blood, 1 June 2002, Vol. 99, No. 11, pp. 4094-4099.
- Lan Q, Zheng T, Chanock S. Genetic variants in caspase genes and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma. Carcinogenesis. 2007 Apr;28(4):823-7. Epub 2006 Oct 27.
- Faucheu C, Blanchet AM, Collard-Dutilleul V, Lalanne JL, Diu-Hercend A. Identification of a cysteine protease closely related to interleukin-1 beta-converting enzyme. Eur J Biochem. 1996 Feb 15;236(1):207-13.
- Takahashi K., Kawai T., Kumar H., Sato S., Yonehara S., Akira S. Cutting edge: roles of caspase-8 and caspase-10 in innate immune responses to double-stranded RNA. J. Immunol., April 15, 2006; 176(8): 4520 — 4524
- Takahashi K, Kawai T, Kumar H et. al. Roles of caspase-8 and caspase-10 in innate immune responses to double-stranded RNA. J Immunol. 2006 Apr 15;176(8):4520-4.
- Fernandes-Alnemri T., Armstrong R.C., Krebs J. et. al. In vitro activation of CPP32 and Mch3 by Mch4, a novel human apoptotic cysteine protease containing two FADD-like domains. Proc. Nat. Acad. Sci. 93: 7464-7469, 1996
- Van de Herkhof P.C. The psoriasis area and severity index and alternatives approaches for the assessment of severity: persisting areas of confusion. // Br. J. Dermatol. — 1997. — Vol. 173, N. 4. — P. 661-662.
- Chren M.M., Lasek J., Sahay A.P., Sands L.P. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. // J. Cutan. Med. Surg. — 2001. — Vol. 5. — P. 105-110.
- Mullenbach R., Lagoda P.J., Welter C. An efficient salt-chloroform extraction of DNA from blood and tissues // Trends Genet. — 1989. — Vol. 5. — 391 p.
- Myakishev MV, Khripin Y, Hu S, Hamer DH. High-throughput SNP genotyping by allele-specific PCR with universal energy-transfer-labeled primers. // Genome Res. — 2001. — Vol. 11. — P. 163-169.

Поступила в редакцию 22.04.2008

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОФОРМЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

А.Г. ПАШИНЯН, Д.Г. ДЖВАЕВА, Г.Б. АРУТЮНЯН

Criteria for assessing the quality of filling-in medical documents at dermatovenerological health care institutions

A.G. PASHINYAN, D.G. DZHAVAYEVA, G.B. ARUTYUNYAN, I.N. KISELEVA

Кафедра дерматовенерологии (зав. — акад. РАМН, профессор Ю.К. Скрипкин) лечебного факультета Российского государственного медицинского университета, Москва

Проанализировано качество оформления медицинских карт амбулаторных больных дерматовенерологических учреждений. Выявлены недостатки в их оформлении. Для оценки качества оформления медицинской документации разработана анкета, включающая 4 раздела и 60 вопросов. Полученные ответы на вопросы анкеты позволяют объективно оценить качество оформления медицинских документов и выявить причины возникновения ошибок и осложнений в лечебно-диагностическом процессе.

Ключевые слова: профессиональные ошибки, медицинская документация, критерии оценки качества медицинской документации.

The quality of filling in medical records for outpatient patients from dermatovenerological institutions was analyzed. Shortcomings in their filling in were discovered. To assess the quality of filling in medical documents, a questionnaire comprising four sections and 60 questions was developed. Answers to questions from the questionnaire make it possible to assess the quality of filling in medical documents on an unbiased basis and reveal the reasons of errors and complications in the treatment and diagnostics process.

Key words: professional errors, medical documents, criteria for assessing the quality of medical documents.

Проблема профессиональных ошибок и ответственности за их совершение существует ровно столько, сколько существует понятие «врачевание». В различные исторические эпохи ответственность врачей за профессиональные ошибки и упущения носила различную степень наказуемости. Многие зависело от изменений общественного правосознания, религиозных воззрений, от смены морально-этических норм и от достижений медицинской науки.

В России ответственность врача за неблагоприятный исход лечения была узаконена Петром I в Морском Уставе.

Основоположником отечественной деонтологии считается великий русский хирург Н.И. Пирогов (1810–1881). Ученый подчеркивал, что только беспощадная критика в отношении к своим ошибкам может быть адекватной «расплатой» за их «высокую цену». В 1839 г. он сформулировал задачу: тщательно изучить ошибки, допущенные в медицинской практике, возвести их познание в особый раздел медицинской науки, который сегодня именуется врачебной эрологией.

Проблема врачебных ошибок нашла отражение у В.В. Вересаева в «Записках врача» (1900) [1] — в этом своем современном пособии по медицинской этике и деонтологии. «В обществе к медицине и врачам распространено сильное недоверие. Врачи издавна служат излюбленным предметом карикатур, эпиграмм и анекдотов. Здоровые люди говорят о медицине и врачах с усмешкою, больные, которым медицина не помогла, говорят о ней с ярою ненавистью. Врач на то и врач, чтобы легко и уверенно устранять страдания и излечивать болезни. Действительность на каждом шагу опровергает такое представление о врачах, и люди от слепой веры в медицину переходят к ее полному отрицанию. Особенно богатый материал для отрицания медицины дают ошибки врачей». Писатель-врач утверждал, что «...прогресс медицинской науки неизбежно сопряжен с врачебными ошибками, что нельзя стать искусным врачом-врачом, не пройдя свой путь переживания и осмысления допущенных промахов. Нужно только строго и неуклонно следовать старому правилу: «*gratum non posce, — прежде всего не вредить*».

«Для того чтобы «не вредить», — пишет доктор С. Вермель (1902) [2], — каждый врач, средний врач вполне подготовлен! Ошибка всегда возможна, но от ошибок до трупов так же далеко, как от неба до земли. Надо уж очень быть храбрым, чтобы вредить».

Только врач знает всю горечь упреков, которые сам себе посылает, когда допущены оплошность, недосмотр или трагическая ошибка.

Знаменитый хирург С.С. Юдин до конца жизни упрекал себя в смерти молодой женщины, у которой он в дни своей врачебной молодости не распознал непроходимость кишечника и назначил слабительное. Профессор С.П. Боткин не мог простить себе, что из-за отсутствия каких-либо объективных данных не поверил жалобам на упорные головные боли юноши-фельдшера, вновь поступившего в клинику после выздоровления от брюшного тифа. Он был выписан из больницы с пометкой «симуляция», а на следующий день умер. При вскрытии был обнаружен абсцесс мозга.

К сожалению, способность личности к самоконтролю, моральной оценке своих действий, пониманию ответственности за совершенные поступки определяется уровнем нравственного самосознания, а он далеко не у всех одинаков. Нередко поступки расходятся с голосом совести.

Как показывает экспертная практика, в последние годы значительно возросло число случаев гражданско-правовой ответственности со стороны работников здравоохранения за причинение вреда здоровью пациента при оказании ему медицинской помощи с последующим возмещением материального ущерба и морального вреда.

При оказании медицинской помощи пациентам медицинские работники берут на себя определенную ответственность за последствия своих действий. К сожалению, в практической деятельности даже при надлежащем выполнении профессиональных обязанностей имеется постоянный риск причинить вред здоровью пациента.

Принципиально важным является выяснение роли и значения дефектов оказания медицинской помощи с точки зрения экспертной квалификации [3]. Автор выделял три группы ненадлежащего оказания медицинской помощи. Первая — непредвиденные неблагоприятные осложнения и исходы, обусловленные скрыто или атипично протекающими заболеваниями, а также связанные с индивидуальной реакцией организма пациента. Вторая группа — дефекты оказания медицинской помощи, при которых в связи с характером заболевания, стадией его развития, тяжестью состояния больного и прочее нельзя утверждать, что при правильном своевременном её оказании можно было бы предотвратить неблагоприятный исход. Третья — дефекты оказания медицинской помощи, которые в профессиональном отношении неправомерны, так как представляют собой нарушение установленных правил и инструкций, научных рекомендаций и опыта медицинской практики.

При определении меры ответственности медицинских работников важным является точное установление характера профессиональных ошибок

и дефектов оказания медицинской помощи, так как до настоящего времени нет единого мнения ни с медицинской, ни с юридической точки зрения, как правильно расшифровывать многие связанные с этим понятия [4–10].

Результаты наших исследований подтверждают данные В.В. Сергеева и С.О. Захарова [11], полученные при анкетировании врачей о том, что в последнее время в отечественной медицине всё большее распространение получает феномен, известный за рубежом как «defensive medicine» (защитная медицина). Этот феномен заключается в предпочтении врачами методов диагностики и лечения по принципу минимизации вероятности потенциальных рисков, а не эффективности, целесообразности и достаточности [12–14].

С целью значительного увеличения вероятности удовлетворения исков против медицинских работников общество стремится распространить на них так называемый усечённый состав гражданского правонарушения [15]. Это подразумевает наступление гражданской ответственности без доказательства вины причинителя вреда и применяется в тех случаях, когда причинителем вреда является владелец источника повышенной опасности.

Бремя доказывания невиновности в гражданском праве лежит на ответчике. Иначе говоря, в отличие от уголовного права здесь можно говорить о презумпции виновности [16].

Отстаивая свою невиновность, медицинский работник должен доказать, что он сделал все необходимое для предотвращения неблагоприятных последствий. В этом случае хорошо оформленная документация может оказать большую помощь [17, 18].

В.И. Полувев и А.А. Логинов [19] указывают на наличие случаев, когда на врачей были поданы в суд жалобы, и, несмотря на то что лечение было качественным, из-за неполной или неверной регистрации (ведения медицинской документации) врачи были привлечены к судебной ответственности.

История болезни имеет важное юридическое значение. Это — медицинский документ и, как любой документ, является, прежде всего, юридическим документом, то есть он в любую минуту может стать предметом следственного и судебного разбирательства [20]. Поэтому заполнение истории болезни, записи дневников должны полностью отражать состояние больного и его лечение. Как писал М.Я. Мудров: «История болезни должна иметь достоинство точного представления о случившемся... Она должна быть справедливой. Врачу нужно писать её рачительно, подобно живописцу, малейшие черты и тени изобразившему на лице человека».

Нами проанализировано значительное количество амбулаторных карт в дерматовенерологических учреждениях. Результаты исследований показали, что не выявлено ни одной медицинской карты амбулаторного больного (МКАБ), о которой можно было

бы с уверенностью сказать, что она заполнена в соответствии со всеми требованиями.

В 25% случаев в МКАБ не указан диагноз либо указан не полностью, а ведь от того, насколько полно и точно он поставлен, зависят правильность назначенного лечения и здоровье пациента в целом.

В 90% МКАБ отсутствовали данные о перенесенных и сопутствующих заболеваниях. Эти сведения нередко позволяют определить тактику лечения, использовать эффективно конкретные лекарственные средства и предвидеть возможные осложнения (например, наличие или отсутствие аллергической реакции, сердечно-сосудистой патологии, заболеваний эндокринной системы и т.д.).

К сожалению, многие медицинские работники до сих пор не придают большого юридического значения правильному оформлению медицинской документации — основному источнику получения информации при возникновении гражданских исков пациентов на некачественное оказание медицинской помощи.

Следует обратить внимание на то, что дефекты, обнаруженные при анализе медицинских документов, судами всегда расцениваются как некачественное оказание медицинской помощи.

В связи с вышеизложенным важное значение имеет разработка критериев экспертной оценки качества оформления медицинской документации в дерматовенерологических учреждениях.

Нами разработана карта, состоящая из 4 разделов, 60 пунктов и охватывающая вопросы оценки качества оформления медицинской документации, сроков выполнения лечебно-диагностических манипуляций, ошибок и осложнений во время и после лечения, а также наличия или отсутствия информации для пациента.

Данные первого раздела (пункты 1–13) позволяют судить о качестве оформления медицинской карты амбулаторного (или стационарного) больного.

Второй раздел (пункты 14–40) тематической карты позволяет определить качество записей о правильности поставленного диагноза и проведенного лечения, предположить дальнейшее развитие ситуации.

Третий раздел (пункты 41–57) касается ошибок и осложнений во время и после лечения.

Четвертый раздел (пункты 58–60) дает возможность проанализировать наличие или отсутствие в медицинской документации специальной информации для пациентов.

В современных условиях особенно актуальным становится наличие информированного согласия пациента на план лечения.

Разработанная карта оценки качества оформления медицинской документации позволяет объективно анализировать действия врача и имеющиеся недостатки в организации лечебно-диагностического процесса, а также высказать суждение о при-

чинах возникновения ошибок и осложнений в практике дерматолога.

Недооценка важности полноты и грамотности оформления медицинской документации, а также возможного наступления ответственности за ненадлежащее оказание медицинской помощи является одним из моментов, лежащих в основе недобросовестного отношения к исполнению профессиональных обязанностей медицинских работников.

Таким образом, для уменьшения количества конфликтов, улучшения качества медицинской помощи необходимо тщательно оформлять медицинскую документацию, повышать правовую осведомленность врачей, морально-этические и деонтологические нормы взаимоотношений с пациентами

Литература

1. Вересаев В.В. Записки врача. 1900.
2. Вермель С. Записка врача о «Записках врача». Русское слово, 1902; 6.
3. Сवादковский Б.С. Учебное пособие по судебно-медицинской стоматологии. М., 1974; 37.
4. Глушков В.А., Денисюк Н.Б. Врачебная ошибка и несчастный случай в медицинской практике. Клини. хир., 1985; 3; 63–64.
5. Федоров В.Д., Саркисов Д.С. О понятии «ятрогенные заболевания». Хирургия, 1992. № 11–12: 3–8.
6. Беликов Е.С. Ятрогения в методологии экспертизы качества медицинской помощи. Бюллетень НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранения им. Семашко, 1996; 3; 140–145.
7. Беликов Е.С. Ятрогения: как ее квалифицировать? Медицинская газета. 1998; 50: 7.
8. Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В. Ятрогенная патология — актуальная судебно-медицинская проблема. Суд-медэксперт 1998; 6; 3–8.
9. Пашинян Г.А., Ромодановский П.О. Слово за экспертом. Сафедра 2002; 1: 65–67.
10. Пашинян Г.А., Григорьев Н.Н., Ромодановский П.О. Судебно-медицинская экспертиза в гражданском процессе. М.: ГЭОТАР-МЕД., 2004: 160.
11. Сергеев В.В., Захаров С.О. Медицинские и юридические аспекты врачебных ошибок //Здравоохран. Рос. Федерации. — М., 2000; 1: 7–9.
12. Sloan F.A., Mergenhausen P.M., Bovbjerg R.R. Effects of tort reforms on the value of closed medical malpractice claims: a microanalysis // Journal of Health Politics Policy Law. — 1989 Winter; 14–18.
13. Nelson J.L., Brown B.S. Avoidable claims in the liability experience of Virginia FPs insured by the reciprocal //Va. Med. Q. 1990; 187: 8; 371–374.
14. De Ville Kenneth. Disclosure of rises proposed medical treatment. Health Care. 1998; 14: 197–211.
15. Мыльникова И.С. Врачебная ошибка и перспективы судебной практики по искам пациентов к врачам. Главный врач. 1996; 4: 94–97.
16. Воробьев А.В. Гражданская ответственность лиц медицинского персонала. Главный врач. 1994; 2: 30–36.
17. Перова М.Д., Банченко Г.В. Клинические правовые особенности ведения медицинской документации в зубной имплантологии. Стоматология. 1999; 2: 50–53.
18. Хен Ицхак. Некоторые вопросы деятельности Ассоциации стоматологов Израиля по организации страхования профессиональной ответственности. Труды VI съезда СтАР. 2000; 56–57.
19. Полув В.И., Логинов А.А. Некоторые проблемы страхования профессиональной деятельности врачей-стоматологов. Труды V съезда СтАР. 1999; 33–36.
20. Карцевский А.В., Обухов О.А., Эделев Н.С., Загрядская А.П.. История болезни как юридический документ: Методическое пособие для врачей. Н. Новгород, 1995; 11.

Поступила в редакцию 08.08.2007

НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА. ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ

В.В. ДУБЕНСКИЙ, ВЛ.В. ДУБЕНСКИЙ, А.А. ГАРМОНОВ

Skin neoplasms in dermatovenerological practice. Problems of epidemiology, etiopathogenesis and diagnostics

V.V. DUBENSKY, VL.V. DUBENSKY, A.A. GARMONOV

ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Росздрава

Дана подробная характеристика существующих методов лечения больных с опухолями кожи. Приведены результаты собственного опыта лечения 1389 больных с новообразованиями кожи с помощью радиоволнового воздействия. Предложены критерии отбора и исключения больных, а также методики лечения, рекомендуемые к применению в дерматовенерологической практике.

Ключевые слова: новообразования кожи, лечение, дерматовенерология.

The article provides a detailed description of the current methods of treatment for patients with skin tumors. It discloses the results of the authors' experience of treatment of 1,389 patients with skin neoplasms using the radiowave method. It also suggests inclusion and exclusion criteria for subjects and methods of dermatovenerological treatment.

Key words: skin neoplasms, treatment, dermatovenerology.

Современная медицина обладает широким арсеналом методов, используемых для удаления доброкачественных новообразований кожи (НОК) [11, 12]. Вместе с тем использование этих методов не всегда приводит к радикальному излечению и оптимальному эстетическому эффекту, удовлетворяющему обе заинтересованные стороны — врача и пациента.

Лечение злокачественных опухолей кожи преимущественно проводится онкологами и не рассматривается в рамках настоящего исследования. Особого внимания, на наш взгляд, требует лечение доброкачественных НОК, рост заболеваемости которыми отмечается в настоящее время.

Лечение НОК и определение лечебной тактики является заключительным и важнейшим этапом работы с пациентом, качественное выполнение которого может влиять как на прогноз для жизни, так и на социальную адаптацию больных. На выбор метода лечения опухолей кожи влияет множество факторов: тканевая принадлежность, характер образования (доброкачественное или злокачественное), размеры, количество и локализация образования, глубина залегания, владение врачом различными методиками, наличие аппаратного обеспечения. Вместе с тем, планируя оперативное вмешательство при опухолях кожи, необходимо

учитывать радикальность удаления новообразования с обеспечением наилучшего косметического эффекта [2, 14].

Методики лечения

Наиболее часто в практике дерматолога для удаления образований кожи используются: *хирургические методы, электрохирургия, криодеструкция, лазерная vaporизация, радиоволновая хирургия, селективная импульсная фототерапия, фотодинамическая терапия, химическая деструкция, местные цитостатические и антимитотические препараты*. Перечисленные методы и средства лечения НОК имеют различные показания и отличаются своей эффективностью, что связано с различным механизмом действия [9, 11].

Хирургическое удаление образований. Среди хирургических методов удаления образований следует выделить хирургическое иссечение и пластические методы закрытия кожных ран, включающие операции с перемещением кожных лоскутов и дермопластику. *Хирургическое иссечение* выполняется при образованиях величиной не более 2 см, при локализации на коже туловища и конечностей. Для удаления образований на лице данный метод не используется. Вмешательство осуществляется путем выполнения двух дугообразных разрезов, направление которых предпочтительно соответствует силовым линиям кожи, затем выполняется диссекция образования с подлежащей подкожной жировой клетчаткой и гемостаз. При хирургическом удалении НОК нет

ограничений по проведению операционной биопсии. Операция завершается наложением на рану отдельных узловых или непрерывного внутридермального шва. На 7–10-е сутки швы удаляются [14].

Для *пластического закрытия дефектов кожи* используется дермопластика свободными и местными кожными лоскутами, позволяющая удалять большие по диаметру образования, мобилизуя местные и донорские участки кожи. Наиболее часто методы пластического закрытия дефектов выполняются при злокачественных новообразованиях и опухолях большого размера. Вместе с тем показанием для использования этих методов является локализация сравнительно небольших (до 2 см) образований в косметически значимых зонах. Данные методики являются достаточно трудоемкими, и для их выполнения необходима специальная подготовка [14].

Электрохирургия — использование в хирургии тока высокой частоты для рассечения тканей и коагуляции кровеносных сосудов; сопровождается выраженными некробиотическими процессами и протяженной зоной латерального некроза тканей, что отражается на качестве материала и снижает ценность операционной биопсии. Электрохирургия имеет ограниченные возможности при удалении образований по эстетическим показаниям [1, 7].

Криодеструкция с применением аппликаций жидкого азота и оксида азота действует путем быстрого замораживания внутри- и внеклеточной жидкости; размораживание сопровождается гибелью и лизисом клеток. Криодеструкция может проходить в режиме замораживания (10–120 сек.) или последовательного замораживания и оттаивания (не менее 2 циклов). Через 2–3 дня на месте проведения процедуры развивается локальное воспаление с гиперемией и отеком, с последующим образованием пузырей, после вскрытия которых образовавшийся дефект заживает в течение 7–14 дней. Криодеструкция используется преимущественно при эпителиальных новообразованиях — вирусных бородавках, сенильном и себорейном кератозах. Эффект удается достигнуть у 69–100% больных, но рецидивы после лечения наступают в 10–20% случаев. К недостаткам и осложнениям относятся: невозможность операционной биопсии, выраженное местное воспаление с сильной болью, отеком, а у части больных — некрозом ткани [7].

Лазерная хирургия (коагуляция, иссечение) основана на использовании мощных импульсных неодимовых и углекислотных лазерных систем. Показанием для лазерной хирургии являются небольшие, до 1–2 см в размере, опухоли. В клинической практике *лазеркоагуляция* применяется чаще, чем метод иссечения сфокусированным лучом. Среди эпителиальных опухолей кожи лазерную коагуляцию проводят при базально-клеточном и плоскоклеточном раке кожи, кератоакантоме, новообразованиях из придатков кожи, гигантской кондиломе Бушке–Левенштей-

на и рецидивных опухолях. Одним из преимуществ является возможность удаления опухоли с одновременной коагуляцией кровеносных сосудов [3, 11].

Селективная импульсная фототерапия (СИФТ). Системы, генерирующие широкополосный импульсный свет, преимущественно используются для удаления пигментации и сосудистых новообразований.

Аргоновый лазер (длина волны 488 нм — голубой диапазон и 514,5 нм — зеленый) используется для лечения телеангиэктазий и крупных ангиоматозных образований.

Импульсные лазеры на красителях (флуоресцентный краситель радомин и др.) генерируют излучение в диапазоне 200–700 нм, вызывая селективный фототермолиз, и применяются для лечения капиллярных ангиодисплазий у детей и сосудистых опухолей у взрослых, слабоокрашенных меланоцитарных невусов. Неэффективны в отношении венозных опухолей.

Криптоновый лазер с длиной волны 520 нм (зеленый спектр) и 568 нм (желтый спектр) используют для лечения пигментных эпидермальных опухолей и сосудистых образований. Недостатком является необходимость охлаждения кожи перед процедурой и во время ее проведения, что связано с рассеиванием луча и перегревом облучаемой поверхности.

Лазер на парах меди генерирует излучение с длиной волны 511 нм (зеленый свет) и 578 нм (желтый). Действие его основано на селективном фототермолизе, применяется для лечения пигментных и сосудистых образований кожи. Среди преимуществ нужно выделить возможность воздействия на глубоко расположенные сосуды и отсутствие пурпуры после процедуры [3, 12].

Неодимовый лазер на гранате (Nd:YAG, иттрий-алюминий-гранатовый лазер) генерирует излучение, которое способно проникать на глубину до 7 мм, что обуславливает его эффективность при лечении глубоких пигментных образований. В результате воздействия могут образовываться гипопигментации, гиперпигментации, формироваться рубцовые изменения.

Рубиновый лазер генерирует излучение с длиной волны 699 нм, применяется для лечения интрадермальных пигментных образований. Недостатком его является развитие гиперпигментаций и рубцевание.

Александритовый лазер (длина волны 755 нм) используется для лечения эпидермальных и дермальных пигментных опухолей, «удаления» синих, черных и зеленых татуировок [3].

Метод СИФТ представляется перспективным и эффективным. Ограниченное применение метода объясняется необходимостью повторных сеансов лечения, невозможностью проведения биопсии и высокой стоимостью лазерных систем [3, 11].

Радиоволновая хирургия — уникальный бесконтактный метод разреза и коагуляции мягких

тканей с помощью радиоволн высокой частоты 3,8–4,0 МГц (аппарат «Surgitron» производства «Ellman International», США). Рассекающий эффект достигается за счет тепла, выделяемого при сопротивлении тканей проникновению в них направ-

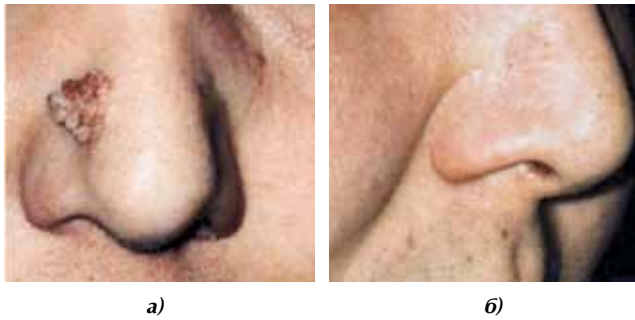


Рис. 1. Кератопапиллома до (а) и после (б) радиоволнового удаления



Рис. 2. Внутридермальный невус до (а) и после (б) радиоволнового удаления



Рис. 3. Папиллома верхнего века до (а) и после (б) радиоволнового удаления



Рис. 4. Опухолевая форма базально-клеточного рака до (а) и после (б) радиоволнового удаления

ленных высокочастотных волн. Высокочастотная энергия концентрируется на кончике «активного» или «хирургического» электрода и вызывает всплеск внутриклеточной молекулярной энергии, которая нагревает ткани и фактически испаряет клетки. При этом непосредственный контакт электрода с клетками отсутствует, а сам электрод не нагревается. Кроме того, техника радиохирургии полностью исключает болезненные сокращения мышц или стимуляцию нервных окончаний при прохождении волн через тело пациента (эффект Фарадея). Среди преимуществ радиохирургического лечения необходимо выделить: бескровное операционное поле за счет коагуляции кровеносных сосудов; отсутствие образования струпа (так как не происходит обугливание тканей); отсутствие повышенного раневого отделяемого; при рассечении тканей получение практически неповрежденной ткани для морфологического исследования; минимальная послеоперационная боль за счет коагуляции нервных окончаний в ране; бактерицидное действие радиоволн; низкий процент рецидивов и малая вероятность образования рубцов [6, 7, 9].

Показаниями для использования радиоволн в дерматоонкологии являются доброкачественные и злокачественные эпителиальные образования: себорейный и кератоз, кератоакантома, базально-клеточный рак; опухоли придатков кожи, образования вирусной природы и меланоцитрные новообразования [3–5, 7, 9].

Воздействие происходит путем «выпаривания» клеток, непосредственно соприкасающихся с электродом, чем достигается малотравматичное расщепление тканей с минимальным латеральным повреждением. Кроме того, различные режимы воздействия и multifunctional электроды аппарата, а также возможность их быстрой смены позволяют проводить широкий спектр оперативных процедур: разрез тканей, разрез с частичным гемостазом, изолированный гемостаз, фульгурацию (разрушение тканей электрическим искровым разрядом) [7, 9]. Так, для иссечения и шлифовки ткани применяются петлевые электроды; для коагуляции телеангиэктазий, а также с целью разреза — «игольчатые», для гемостаза — «шариковые» электроды. К несомненным достоинствам метода следует отнести возможность визуального и тактильного контроля контакта электрода с тканями, что в отличие от лазера позволяет легко контролировать глубину и площадь воздействия. Легкость прохождения электрода через ткани позволяет добиваться очень высокой точности разреза или эксцизии. Отсутствие термического повреждения приводит к тому, что клетки организма меньше травмируются, заживление происходит быстрее и с минимальным образованием рубцовой ткани. При наличии интраэпидермальных образований обычно удается осуществить удаление в пределах эпидермиса с заживлением без рубца — это

обеспечивает хороший косметический результат и особенно важно при проведении операций на открытых участках кожи (лицо, зона декольте, кисти рук и т.д.) (рис. 1–4). Примечателен и тот факт, что при морфологическом исследовании практически отсутствуют повреждения ткани по границе резекции, что значительно облегчает выполнение гистологического исследования и позволяет рекомендовать использование радиоволнового метода для проведения как операционной, так и диагностической биопсии.

Фотодинамическая терапия (ФДТ). Механизм действия ФДТ до конца не изучен, предполагается, что он заключается в активации избирательно накапливающегося в опухоли фотосенсибилизатора под влиянием лазерного излучения с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора. Развивающаяся при этом фотохимическая реакция с выделением синглетного кислорода и других высокоактивных радикалов приводит к прямому повреждению опухолевых клеток и сосудистой стромы опухоли, что в конечном итоге ведет к некрозу новообразования, его лизису и замещению соединительной тканью. При этом окружающие здоровые ткани повреждаются незначительно. Использование ФДТ для лечения НОК обусловлено способностью опухолей кожи интенсивно и избирательно накапливать и длительно удерживать фотосенсибилизаторы [3, 11].

Данный метод используется для лечения базально-клеточного, метатипического и плоскоклеточного рака кожи, меланом и кожных метастазов меланомы, сенильного кератоза, болезни Боуэна, саркомы Капоши, лейкоплакии вульвы и полового члена. Показанием к ФДТ являются «неудобные» для других методов лечения локализации образований (угол глаза, ушная раковина), обширность поражения и резистентность к ранее проводимому лечению. Методика ФДТ является высокоэффективной, так, частота рецидива при лечении базально-клеточного рака составляет 6,7% [11]. Неудобством является проведение отдельным этапом диагностической биопсии для морфологического исследования.

Химическая деструкция включает наружное использование высококонцентрированных химических веществ, оказывающих деструктивное действие (трихлоруксусная кислота, солкодерм, салицилово-резорциновый коллодий). Химические препараты с местно-деструктивным действием используются для лечения клинических проявлений папилломавирусной инфекции: бородавок, папиллом, кондилом [7, 10]. При использовании средств химической деструкции требуется дополнительное проведение диагностической биопсии; возникает выраженная местная воспалительная реакция, возможно образование рубцов и нерадикальное удаление образования; не рекомендовано применение при большом

размере НОК и их локализации в косметически значимых зонах.

Трихлоруксусная кислота — в концентрации 80–90% вызывает образование локального коагуляционного некроза; развивается побеление эпителия и местное воспаление с мокнутием и парестезиями. Повторяют аппликации 1 раз в неделю, на курс не более 6 процедур. Используется только для лечения кондилом аногенитальной области с эффектом у 30–40% больных и не рекомендуется для лечения после неудачных попыток с применением других средств.

Салицилово-резорциновый коллодий — в его состав для обеспечения противовоспалительного эффекта может быть введен дерматол. Наносится на папилломы в аногенитальной области 1–2 раза в сутки. Оказывает выраженное деструктивное действие за счет высокой концентрации салициловой кислоты и резорцина. Введение коллодия обеспечивает только местное действие без перехода на окружающие ткани. Эффективность применения салицилово-резорцинового коллодия при типичных кондиломах составляет 70%. К недостаткам относятся: местная воспалительная реакция, болевой эффект и заживление в течение 12–14 дней, а также ограниченные топографические и видовые показания.

Солкодерм — комбинация органических и неорганических кислот. После нанесения препарата на поверхность папиллом образовавшийся струп отпадает через 7–14 дней, после чего наступает эпителизация. Показаниями для применения являются новообразования на открытых участках кожи и слизистой аногенитальной области. Процент излеченности, как и при других химических деструктивных методах, невысок. Не рекомендуется применение солкодерма при большой распространенности НОК.

Местные цитостатические и антимитотические препараты (5-фторурацил, подофиллин, подофиллотоксин) в большинстве случаев применяются при клинических проявлениях папилломавирусной инфекции.

5-фторурацил является цитотоксическим препаратом, антагонистом пиримидина, приводящим к нарушению синтеза клеточной и вирусной ДНК. Применяется в виде 5% крема. Назначается 1 раз в сутки в течение 7 дней или 1 раз в неделю в течение 10 нед. Излечение наступает у 85–90% больных. К осложнениям и побочным эффектам относятся местные воспалительные процессы с выраженным мокнутием, появление изъязвлений, что ограничивает его использование. Не рекомендуется применение при большой распространенности НОК и отдельных локализациях — уретра, влагалище и др. [10].

Подофиллотоксин — наиболее активное вещество, получаемое из подофиллина, — 0,5% спиртовой раствор наносится 2 раза в день, 3–5 раз в неделю, в течение 4–6 нед. Объем препарата на 1 процедуру не должен превышать 0,2 мл. Наиболее эффективен (26–87%) при лечении папиллом в области препуци-

ального мешка, головки полового члена, венечной бороздки и вульвы. Из побочных эффектов могут наблюдаться незначительное мокнутие и раздражение. Не рекомендуются длительные курсы лечения (для предотвращения диспластических изменений) и применение у беременных [10].

Опыт применения радиоволнового воздействия при лечении НОК

Нами изучена эффективность применения радиоволновой хирургии при лечении различных НОК.

Под наблюдением находились 1389 больных с НОК, в том числе 112 больных с базально-клеточным раком кожи, 643 — с различными проявлениями папилломавирусной инфекции на коже и слизистых оболочках полости рта и гениталий (аногенитальные бородавки), 526 — с меланоцитарными невусами, 108 — с капиллярными гемангиомами. Возраст больных варьировал от 5 до 72 лет. Ранее 33,7% больных проводилось оперативное лечение образований различными методиками, после чего возникли рецидивы в местах удаления.

Оперативное вмешательство проводили амбулаторно, под инфильтрационной анестезией, в трех режимах (*резекция, коагуляция, фульгурация*), что способствовало более радикальному удалению пораженной ткани и снижению послеоперационных осложнений. Так, у пациентов отсутствовали послеоперационный отек, инфильтрация, отторжение некротических масс и болезненность. Радиоволновая хирургия не повреждала ткани, и все удаленные элементы подвергались гистологическому исследованию. Эпителизация наступала в течение 12–14 дней с формированием тонкого, нежного, едва заметного рубца. Для удаления использовались различные виды электродов: «петлевые», «шариковые» и др. При лечении капиллярных гемангиом ис-

пользовали «волосковые» и «шариковые» электроды в режиме «коагуляция».

Отдаленные наблюдения в период от 1,5 до 2 лет установили клиническое излечение у всех больных с меланоцитарными невусами, у 96,4% — с базально-клеточным раком кожи и у 94,8% больных с проявлениями папилломавирусной инфекции. Дополнение радиоволновой хирургии системным введением препаратов концентрированного интерферона приводило к полному излечению [8].

Таким образом, метод радиоволновой хирургии обеспечивает радикальное удаление новообразований с минимальным повреждением близлежащих пограничных тканей и хорошим косметическим эффектом, позволяет снизить число послеоперационных осложнений и рецидивов, что обосновывает его использование в дерматовенерологии при лечении новообразований кожи и сосудов.

Эффективность лечения НОК

Методы лечения НОК имеют свои показания и ограничения, способные влиять на конечный результат лечения и его эффективность, включая и эстетический эффект, достижение которого является определяющим при удалении образований по косметическим показаниям или в косметически значимых зонах. Удаление доброкачественных образований кожи является плановым вмешательством, в отличие от экстренных состояний, поэтому дефект, который образуется после эстетической операции, не должен приносить больший дискомфорт, чем само образование.

Оценивая эффективность различных методов удаления образований кожи, необходимо обратить внимание на следующие параметры: радикальность, сроки эпителизации, наличие и количество осложнений и побочных реакций, частота рецидивов и эстетический эффект [2].

Таблица 1

Частота (в %) осложнений и побочных эффектов при использовании различных методов удаления НОК [2]

Осложнения и побочные реакции	Хирургическое иссечение	Криохирургия	Электрохирургия	Радиоволновая хирургия	СО ₂ -лазер
Воспалительная реакция	+	+++	++	+	+
Инфицирование раны	2	2	1,5	0,5	0,5
Кровотечение	1	—	0,5	0,5	0,5
Образование рубцов (гипер-, атрофические или келоидные)	35	10	55	15	20
Пигментации	5	15	35	15	15
Повреждение здоровых тканей и структур в зоне удаления	0,1	—	—	—	0,2

Радикальность заключается в полном удалении неопластической ткани и отличается от рецидива наличием признаков образования сразу после заживления операционной раны, что часто обусловлено техническими ошибками, особенностями методики удаления и роста образования (например, неравномерное расположение невусных клеток при пигментных невусах) (рис. 5).

Сроки эпителизации варьируют при использовании различных методов и достигают максимума при электрокоагуляции и криодеструкции, что связано с большой глубиной зоны коагуляционного некроза и протяженностью некробиотически измененных тканей (при электрокоагуляции) и малоконтролируемой глубиной некроза (при криодеструкции) [2]. При электрокоагуляции заживление наступает спустя 2–3 нед., для криодеструкции этот период может возрасти до 6 нед. в сравнении с 12–14 днями при радиоволновой хирургии и лазерной вапоризации, что соответствует срокам заживления ран после разреза скальпелем [1, 2, 14].

Применение криодеструкции и электрокоагуляции распространено при лечении подошвенных бородавок, что, видимо, обусловлено их локализацией в косметически незначимых зонах, большим количеством больных и низкой стоимостью оборудования. Однако, по-нашему мнению, такое лечение неоправдано. Поскольку механическое воздействие при ходьбе и влажная среда отрицательно влияют на эпителизацию, использование методов удаления бородавок с заведомо длительным периодом послеоперационного заживления вызывает дополнительный дискомфорт у пациентов и увеличивает возможность присоединения вторичной инфекции.

На развитие осложнений и побочных реакций влияет ряд факторов: выбор тактики и метода удаления, размер и локализация опухоли, сопутствующие заболевания пациента и квалификация врача. Инфицирование раны и кровотечение часто зависят от навыков врача, соблюдения асептики и антисептики во время вмешательства и ухода за послеоперационной раной. Выраженность побочных явлений обусловлена выбранной тактикой и механизмом действия аппаратного или медикаментозного метода лечения. Например, при лазерной вапоризации и радиоволновом удалении одним из механизмов действия является коагуляция сосудов, которая позволяет избежать кровотечения. По данным М.И. Баранник и Е.О. Беляниной [2], наибольшее число осложнений отмечено при электрокоагуляции и криодеструкции НОК (табл. 1).

К осложнениям относятся также развитие пигментаций и рубцов (атрофических, гипертрофических и келоидных), которые вызывают наибольший дискомфорт у пациентов [2, 13].

Развитие гиперпигментации связано с инсоляцией в ранние сроки после оперативного вмешательства и встречается с одинаковой частотой в не-



Рис. 5. Нормотрофический рубец с продолженным ростом меланоцитарного невуса после криодеструкции



Рис. 6. Атрофические рубцы и рецидив папилломы после лазерной коагуляции (латеральнее) и криодеструкции (медиальнее). До (а) и после (б) радиоволнового удаления оставшихся образований

зависимости от методики удаления образования [2]. Депигментации образуются при наличии отягчающих обстоятельств, таких как присоединение вторичной инфекции, снижение иммунитета, эндокринопатии, обработка тонкой кожи сильнодействующими средствами (например, концентрированным раствором перманганата калия), или при удалении глубоких дефектов кожи, располагающихся ниже базальной мембраны. Вероятность возникновения депигментации увеличивается у больных с I и II фототипом кожи, а также при наличии токсических повреждений меланоцитов или витилиго в анамнезе, дефиците микроэлементов, аминокислот и ферментов превращения тирозина [13].

Рубцы на коже являются результатом регенерации дефекта при оперативном вмешательстве или травме любой этиологии. Заживление дефектов кожи связано с чрезвычайно сложными взаимодействиями тканевых, гуморальных и клеточных факторов, которые способствуют скорейшему восстановлению барьерных свойств кожи [1, 13]. Определяющим для развития рубца является глубина де-



Рис. 7. Неоднородный патологический рубец на месте крупного врожденного невуса после многоэтапного радиоволнового воздействия



Рис. 8. Грубый атрофический рубец после удаления крупного врожденного невуса



Рис. 9. Этап иссечения опухолевой формы базально-клеточного рака (а) и этап закрытия дефекта с формированием ромбовидного лоскута и перемещением местных тканей (б) [14]

фекта и потенциал эпителизации раны, зависящий от сохранившихся фрагментов базальной мембраны с базальными кератиноцитами, эпителиальных клеток волосяных фолликулов, сальных и потовых желез. Поверхностный дефект кожи с повреждением эпидермиса до базальной мембраны и верхушек сосочков всегда заживает без рубцов за счет усиленной пролиферации базальных кератиноцитов. При дефекте кожи с повреждением базальной мембраны и капилляров поверхностной сосудистой сети заживление происходит, как правило, без рубцов. Это обеспечивается наличием сохранившихся фрагментов базальной мембраны с базальными клетками, присутствием кератиноцитов вблизи раны и эпителиальных клеток волосяного фолликула и эпителия протоков желез. Дефект кожи, захватывающий границу сосочкового и сетчатого слоев дермы, всегда заканчивается рубцеванием [1, 13].

Рубцы могут быть едва заметными или обширными и грубыми, нарушающими эстетическое восприятие при локализации в косметически значимых зонах. Характер рубцов зависит от множества причин, главными из которых являются *глубина и площадь повреждения кожи, полноценность и скорость репаративных механизмов, участвующих в процессе заживления ран*. Длительность заживления во многом влияет на формирование рубцов, и увеличение этого периода приводит к образованию эстетически неудовлетворительных рубцов, что ограничивает использование электрокоагуляции и криодеструкции при удалении образований в косметически значимых зонах. На развитие патологических форм послеоперационных рубцов влияют и такие факторы, как *особенности анатомической области и раны, состояние макроорганизма, предрасположенность к образованию келоидов*, в связи с чем предугадать тип рубца, который сформируется после операции, часто бывает затруднительно. При этом выбор адекватного метода удаления доброкачественных НОК имеет немаловажное значение (рис. 6). Сравнительный анализ данных показывает, что наибольшее количество рубцов отмечено после использования электрокоагуляции, особенно при удалении образований более 3 мм в диаметре [2].

Наряду с типом рубца важной характеристикой является его площадь. Так, *полное восстановление кожи при дефекте, расположенном не глубже сосочкового слоя дермы, возможно, если его площадь не превышает 9–11 мм²* [2]. При увеличении площади дефекта восстановление идет путем рубцевания, что требует обоснованного подхода к тактике удаления образований, превышающих указанную площадь (рис. 7). После удаления образований достаточной площади и малой глубины залегания с применением коагуляционно-абляционных технологий (например, электрокоагуляции) возможно формирование нормотрофических рубцов, при этом их площадь будет совпадать с площадью опухоли,

Методики, имеющие ограничения при удалении НОК

Методика	Факторы ограничения
Химиодеструкция	Низкая эффективность, высокий процент рецидивов, длительный процесс воздействия и заживления
Криодеструкция	Малоконтролируемая зона развивающегося некроза, длительное заживление, высокий процент рецидивов
Электрокоагуляция	Большая протяженность коагуляционного некроза и некробиотически измененных тканей, длительное заживление послеоперационных дефектов, высокий процент развития рубцов

тогда как при использовании хирургической техники с формированием ромбовидного лоскута и наложением непрерывных внутридермальных швов образуются линейные малозаметные нормотрофические рубцы. Эстетически это более приемлемо, учитывая локализацию в косметически значимой зоне (рис. 8, 9). В некоторых случаях при удалении обширных новообразований целесообразно использовать для закрытия ран различные варианты дермопластики. При этом отсутствие хирургических навыков специалиста или возможности выполнения данной операции не должно оправдывать выбор коагуляционно-абляционных технологий удаления больших по площади НОК (табл. 2).

Частота рецидивов нередко определяется техническими аспектами удаления образований и особенностями гистогенеза опухоли. Например, при базально-клеточном раке кожи у части больных вне зависимости от радикальности удаления происходит повторное появление новообразований. Наиболее часто это бывает на коже лица, что может объясняться воздействием УФ-лучей, способствующих дальнейшему развитию онкогенеза. В этом случае некорректно определять появление новых образований как «рецидив», так как они появились за пределами операционного поля. Причиной рецидива мо-

гут быть и другие особенности опухолей и тактики их удаления (до 1 года), например, рецидивы гемангиомы при недостаточно радикальном удалении поверхностных проявлений без склерозирования питающих сосудов; раннее (до 1 года) удаление врожденных капиллярных гемангиом; наличие в период оперативного вмешательства провоцирующих факторов, таких как вакцинация и др. (рис. 10). В то же время чрезвычайно важны технические аспекты удаления НОК. Так, наибольшее количество рецидивов отмечено при использовании электрокоагуляции и криодеструкции (рис. 11) [2].

Заключение

Таким образом, необходимы дифференцированный подход к выбору тактики и методов удаления образований, привлечение к диагностическому поиску врачей дерматологов и онкологов; ограничение показаний и исключение методик лечения в зависимости от природы, размера, локализации и характера новообразования; при необходимости участие в оперативном лечении специалистов, владеющих хирургическими навыками закрытия кожных ран с использованием приемов пластической и реконструктивной хирургии. *Ограниченное применение для удаления НОК в косметически значимых зонах*



Рис. 10. Рецидив капиллярной гемангиомы после плановой вакцинации ребенка



Рис. 11. Рецидив базально-клеточного рака после электрокоагуляции

(при величине их не более 3 мм в диаметре) должны иметь химиодеструкция, криодеструкция и электрокоагуляция.

Исходя из возможностей профессиональной подготовки, регламентирующих инструкций, оснащении диагностическим и лечебным оборудованием, нам представляется возможным лечение у дерматовенеролога двух основных категорий НОК:

1. доброкачественных эпителиальных опухолей кожи любой величины и поверхностной формы базально-клеточного рака кожи;
2. доброкачественных образований кожи с глубокой инвазией до сосочкового слоя дермы, диаметром не более 2 см.

При этом в зависимости от показаний и особенностей НОК наиболее оправдано использование радиоволновой хирургии, лазерной коагуляции и селективной импульсной фототерапии.

Литература

1. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология: учебное пособие. — М. Медицина, 2003; 400.
2. Баранник М.И., Белянина Е.О. Ошибки и осложнения при использовании различных методов удаления доброкачественных новообразований кожи. Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. 2008; 2(30): 19–27.
3. Галил-Оглы Г., Молочков В.А., Сергеев Ю. В. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех. 2005; 872.
4. Гармонов А.А. Некоторые аспекты патогенеза базально-клеточного рака кожи и его лечение с помощью радиохимирургии и иммунокоррекции интерфероном. Автореф. дис. канд. мед. наук. — М.: 2002; 19.
5. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Маркина И.Т. и др. Меланома и другие злокачественные новообразования кожи. Энциклопедия клинической онкологии. Руководство для практических врачей. М.И. Давыдов и др. М.: РЛС, 2005; 341–364.
6. Дубенский В.В., Бобрик А.В., Давыдова И.Б., Гармонов А.А. Сравнительная характеристика некоторых методов оперативного удаления доброкачественных образований кожи и слизистых оболочек. «Становление и перспектива развития факультета постдипломного образования на рубеже столетий». Тверь: «Фактор» 1999; 256–259.
7. Дубенский В.В., Редько Р.В., Гармонов А.А. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. Под редакцией В.В. Дубенского. — Тверь: «Издательство-Триада». 2002; 148.
8. Дубенский В.В., Редько Р.В., Гармонов А.А. Способ комплексного лечения базалиом кожи. Патент на изобретение № 2179000. 2002.
9. Дубенский В.В., Редько Р.В., Гармонов А.А. Место радиоволновой хирургии в решении проблемы лечения новообразований кожи. Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО Тверской ГМА. Под общей редакцией В.В. Дубенского. Тверь. «Триада» 2006; 47–49.
10. Дубенский В.В. Папилломавирусная инфекция. Методическое пособие. Тверь. 2000; 37.
11. Ламоткин И.А., Капустина О.Г., Волгин В.Н. Современные стационарозамещающие технологии, используемые дерматологами консультативно-диагностического центра ГВКГ им. Н.Н. Бурденко для лечения опухолей кожи. Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. 2008; 2(30): 3–7.
12. Никонова С.М., Ключарева С.В. Современные методы диагностики и лечения пигментных новообразований кожи. Тегга medica nova. 2007; 2(46): 32–34.
13. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. Спб.: ОАО «Искусство России», 2007; 224.
14. Пейпл А.Д. Пластическая и реконструктивная хирургия лица. Перевод со 2-го английского издания Матвеева Н.Л., Панфилова С.А., Фомичева С.В. М. Бином. Лаборатория знаний, 2007; 951.

Поступила в редакцию 21.11.2008

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭРИТРОДЕРМИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА И ДРУГИХ ЭРИТРОДЕРМИЙ

Медицинская технология № ФС-2008/125

от 19 июня 2008 года

Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», 620076, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

Аннотация

Технология включает формализованную модель дифференциальной диагностики эритродермической формы грибовидного микоза (Т-клеточной злокачественной лимфомы кожи) и эритродермий при доброкачественных дерматозах, основанную на комплексном анализе клинико-anamnestических и лабораторных данных обследования пациента. Применение технологии способствует оптимизации диагностики, раннему выявлению и своевременному лечению больных грибовидным микозом, включая высокотехнологичные виды медицинской помощи (патент РФ № 2286570 от 27.10.2006).

Медицинская технология предназначена для врачей-дерматовенерологов.

Масштаб использования: специализированные лечебно-профилактические учреждения, в том числе оказывающие высокотехнологичные виды медицинской помощи.

Разработчик: Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи».

Авторы: Н.В. Кунгуров, И.А. Куклин, М.М. Кохан, С.В. Сазонов.

Рецензенты:

Заведующий кафедрой кожных и венерических болезней МГМСУ, д-р мед. наук, проф. Ю.Н. Перламуров.

Руководитель отдела дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», канд. мед. наук Л.Ф. Знаменская.

Эритродермическая форма грибовидного микоза (ЭФГМ) представляет наиболее сложную и в то же время наименее изученную проблему современной дерматологии, относится к тяжелым пролиферативным заболеваниям кожи, включена в программу высокотехнологичной медицинской помощи в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России № 320 от 07.05.2007 г. «Об оказании во II-IV кварталах 2007 г. высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в федеральных медицинских учреждениях и в медицинских учреждениях, находящихся в ведении субъектов Российской Федера-

ции и муниципальных образований». Заболевание занимает особое место среди Т-клеточных злокачественных лимфом кожи (Т-ЗЛК) с атипичным клинико-морфологическим течением, характеризуется процессами неопластической пролиферации и накоплением патологического клона лимфоцитов в коже [1-3, 8, 9, 11, 17].

Количество больных Т-ЗЛК, находящихся на стационарном лечении в кожно-венерологических учреждениях, ежегодно колеблется от 1 до 5% от всех дерматологических больных. При этом в структуре различных нозологических форм подавляющее большинство (93%) составляют больные грибовидным микозом (ГМ). По данным В.В. Ястребова, сре-



ди всех клинических вариантов грибовидного микоза эритродермическая форма заболевания выявлена у 17,3% больных, по данным Е.М. Лезвинской и соавт., Л.А. Новиковой и соавт. — у 45,2 и 50,0% соответственно [5, 8].

Диагностический процесс при ЭФГМ предусматривает ряд логически связанных этапов, сочетающих анализ клинических проявлений, течения процесса, данных гистологических и иммуногистохимических исследований, фиксирующих наличие злокачественной лимфоидной (клональной) пролиферации в коже.

Возможности клинической дифференциальной диагностики ЭФГМ признаются ограниченными в связи с неспецифичностью клинической картины, имитирующей вторичные эритродермические состояния, возникающие при доброкачественных воспалительных дерматозах. Наиболее сложными в дифференциально-диагностическом отношении являются эритродермические варианты течения экземы, псориаза и атопического дерматита у лиц старших возрастных групп, поскольку клинические симптомы во многом схожи и различаются лишь степенью их выраженности [6, 12, 13, 14, 18].

Морфологическая верификация ЭФГМ рутинными светооптическими методами исследования объективно затруднена сходством гистологических признаков при лимфоцитарной инфильтрации дермы, развивающейся как при лимфоме кожи, так и при хронических дерматозах в условиях формирования вторичных эритродермических состояний. В связи с этим окончательный диагноз Т-ЗЛК часто верифицируется только на 3–5-м году течения болезни, что связано с отсутствием специфических клинических и морфологических признаков дебюта заболевания [4, 7, 10, 15, 16].

Современные диагностические схемы, описанные в литературе, рекомендуют использование комплекса методов: общеклинических, морфологических, иммуногистохимических, иммуноцитохимических, молекулярно-биологических и генетических. В то же время исходя из клинической практики и материально-технической оснащенности кожно-венерологических учреждений следует признать целесообразным этапный подход к дифференциальной диагностике эритродермий, когда на основании оценки доступных клинико-анамнестических данных и результатов параклинических исследований становится возможным с высокой вероятностью заподозрить диагноз ЭФГМ и обосновать дальнейшее применение высокоинформативных и дорогостоящих диагностических исследований для окончательной верификации диагноза.

В этом направлении в клинике ФГУ «УрНИИ-ДВиИ Росмедтехнологий» было проведено изучение анамнеза, течения и динамики клинических проявлений заболевания и лабораторно-инструментальное обследование 142 больных эритродермиями различного генеза (ЭФГМ, псориаз, экзема, атопический дерматит и болезнь Девержи). Использо-

вание методов дисперсионного, дискриминантного и кластерного анализа позволило обосновать клинико-диагностическую значимость 11 признаков, характерных для ЭФГМ, и разработать математическую модель вероятностной дифференциальной диагностики эритродермий (патент РФ № 2286570 от 27.10.2006 г. «Способ дифференциальной диагностики эритродермической формы Т-клеточной злокачественной лимфомы кожи и других эритродермий», патентообладатели: сотрудники ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» Кунгуров Н.В., Кукулин И.А., Кохан М.М., Кисляк Н.В.).

Показания к использованию медицинской технологии

Применение предлагаемой медицинской технологии показано для дифференциальной диагностики ЭФГМ и эритродермий при доброкачественных дерматозах (псориаз, экзема, атопический дерматит и болезнь Девержи).

Противопоказания к использованию медицинской технологии

Противопоказаниями для использования медицинской технологии являются случаи психической неадекватности больных, когда невозможно проведение опроса пациента с целью оценки анамнеза заболевания, а также выполнение стандартных общеклинических лабораторных методов исследования.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

Для реализации медицинской технологии необходимо стандартное оборудование клиничко-диагностической лаборатории для общеклинических лабораторных методов исследования. Определение содержания иммуноглобулина Е (IgE), γ -интерферона (ИФН- γ) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) в сыворотке крови проводится в иммунологических лабораториях кожно-венерологических или других лечебно-профилактических учреждений по унифицированным методикам с использованием стандартизованных реактивов и оборудования: комплект диагностического лабораторного оборудования для иммунологического анализа Санофи Диагностикс Пастер PR2100, PR1100, PW40, PW41, ISP-2 (регистрационное удостоверение МЗРФ № 99/122), реагенты in vitro для диагностики функционального статуса иммунной системы Bender MedSystems GmbH (регистрационное удостоверение ФС № 2004/1141).

Описание медицинской технологии

Разработанная медицинская технология дифференциальной диагностики эритродермий предусматривает пошаговое выполнение диагностических мероприятий врачом-дерматовенерологом при подозрении ЭФГМ.

1. Сбор анамнеза и клинический осмотр больного

Этот этап диагностики направлен на проведение ориентировочной дифференциации между ЭФГМ, эритродермиями при доброкачественных дерматозах и вторичными эритродермическими поражениями кожи при лимфопрлиферативных заболеваниях. При изучении клинико-анамнестических особенностей развития заболевания у больного врачу необходимо акцентировать внимание на рассмотрении следующих разделов.

Анамнестические данные:

- жалобы больного;
- анамнез заболевания и жизни (наследственная отягощенность в отношении онкопатологии и доброкачественных дерматозов, начальные признаки заболевания и давность их возникновения, наличие профессиональных и бытовых «вредностей», аллергоанамнез, наличие патологии внутренних органов и глистно-протозойной инвазии).

Клинические данные:

- клинические проявления процесса (морфологические особенности элементов на коже и их локализация, степень вовлечения в процесс дериватов кожи и периферических лимфатических узлов, нарушение общего состояния, характер и интенсивность субъективных ощущений);
- особенности течения кожного процесса (сезонность проявлений, наличие спонтанных ремиссий, динамика заболевания под влиянием неспецифических и специфических методов лечения).

На основании анализа всего спектра клинико-анамнестических особенностей развития, течения и клиники заболевания у 142 больных эритродермиями различного генеза выделены признаки, позволяющие заподозрить ЭФГМ на этапе изучения клинико-анамнестических особенностей заболевания:

- начало заболевания в зрелом возрасте;
- неясность диагноза при дебюте заболевания;
- изменение клинических диагнозов в процессе наблюдения;
- выраженный зуд в местах высыпаний;
- симптомы интоксикации, полилимфоаденопатия;
- рецидивы эритродермии с нарастанием выраженности клинических проявлений;
- эпизоды транзиторной эритродермии;
- белый дермографизм;
- гиперкератозы ладоней и стоп;
- поредение, исчезновение волос в области высыпаний и на волосистой части головы;
- похудание.

Таким образом, этап диагностики завершается определением предварительного диагноза и спектра нозологий для морфологической дифференциальной диагностики.

2. Интерпретация результатов лабораторного обследования больного

Этот этап диагностики ЭФГМ предполагает общеклинические лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на гельминты и простейшие, биохимическое исследование сыворотки крови), определение содержания ИФН- γ и ИЛ-4 в сыворотке крови, инструментальное исследование состояния внутренних органов.

Проведенные нами исследования показали, что развитие эритродермии при ЭФГМ сопровождалось лейкоцитозом, достоверным повышением относительного и абсолютного числа эозинофильных гранулоцитов при высоком уровне сывороточного IgE в периферической крови, а также разнонаправленными сдвигами в содержании ИЛ-4 и ИФН- γ в сыворотке крови, что отличало данную группу больных от пациентов с эритродермическими вариантами течения доброкачественных дерматозов и может быть использовано врачом в качестве дополнительных критериев в дифференциальной диагностике ЭФГМ и хронических дерматозов.

Лабораторная диагностика предусматривает обязательное патоморфологическое исследование кожи с применением гистологических методов с целью верификации диагноза при наличии референтных признаков ГМ в эпидермисе и дерме. В случае подтверждения патоморфологом диагноза ЭФГМ в дальнейшем проводится иммунофенотипирование биоптата кожи больного.

3. Применение математической модели вероятностной дифференциальной диагностики эритродермий, трактовка полученных результатов

При недостаточной информативности гистологического исследования кожи, когда нозологическая принадлежность эритродермии остается неясной, необходимо применение разработанной нами математической модели дифференциальной диагностики.

На основании анализа клинико-анамнестических особенностей развития, течения и клинических проявлений заболевания, результатов лабораторного обследования 142 больных эритродермиями выделены 11 статистически достоверных признаков, позволяющих дифференцировать ЭФГМ от эритродермий при доброкачественных дерматозах. В соответствии с этим выражения линейных дискриминантных функций для проведения вероятностной дифференциальной диагностики эритродермий приобрели следующий вид:

$$F_1 = -36,26 + 4,54 \times X_1 + 0,79 \times X_2 + 0,0009 \times X_3 - 0,06 \times X_4 + 0,52 \times X_5 - 8,1 \times X_6 - 4,36 \times X_7 + 1,58 \times X_8 + 5,94 \times X_9 + 8,94 \times X_{10} + 11,21 \times X_{11};$$

$$F_2 = -75,27 + 7,31 \cdot X_1 - 0,55 \cdot X_2 + 0,0011 \cdot X_3 + 0,1 \cdot X_4 + \\ + 0,5 \cdot X_5 + 12 \cdot X_6 + 5,96 \cdot X_7 + 1,74 \cdot X_8 + 7,54 \cdot X_9 + \\ + 11,72 \cdot X_{10} + 19,15 \cdot X_{11},$$

где: X_1 — абсолютное количество эозинофилов в периферической крови ($\times 10^9/\text{л}$);
 X_2 — концентрация ИНФ- γ в сыворотке крови (пкг/мл);
 X_3 — содержание IgE в сыворотке крови (МЕ/мл);
 X_4 — концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови (пкг/мл);
 X_5 — количество лейкоцитов в периферической крови ($\times 10^9/\text{л}$);
 X_6 — ладонно-подошвенный гиперкератоз;
 X_7 — поредение волос;
 X_8 — полилимфоаденопатия;
 X_9 — белый дермографизм;
 X_{10} — синдром интоксикации;
 X_{11} — нестерпимый и интенсивный зуд кожи.

Примечание: X_1 – X_5 являются информативными количественными признаками, а X_6 – X_{11} — информативными качественными признаками.

Для реализации способа дифференциальной диагностики эритродермий врачу в каждое уравнение необходимо подставить значение соответствующего признака, в случае X_1 – X_5 — абсолютные (количественные) значения, в случае X_6 – X_{11} — значение, равное 1 (если признак имеется у больного), или 0 (если признак отсутствует). Полученные значения переменных F_1 и F_2 сравнивают между собой, и при $F_2 > F_1$ результаты дифференциальной диагностики можно трактовать в пользу ЭФГМ, а при $F_1 > F_2$ — в пользу доброкачественной эритродермии.

4. Назначение уточняющих методов обследования больного

При получении свидетельства в пользу ЭФГМ в целях окончательной верификации нозологического диагноза проводятся специальные высокотехнологичные методы исследования:

- исследование периферической крови на наличие клеток Сезари;
- иммуногистохимическое исследование биоптата кожи для выявления особенностей фенотипа лимфоидных клеток с использованием стандартизированной панели МКА;
- проточная цитометрия клеток, извлеченных из дермального инфильтрата, с использованием набора первично-меченных МКА (CD45, CD3, CD4, CD8, CD16+56, CD19, CD95, Ki67);
- цитологическое исследование пунктата региональных лимфоузлов.

Для установления стадии процесса проводятся дополнительные инструментальные методы исследования внутренних органов.

На рис. 1 представлен порядок диагностических действий врача-дерматовенеролога при проведении поэтапной диагностики эритродермий.

После установления окончательного диагноза ЭФГМ необходима регистрация случая злокачественного заболевания в территориальном Канцер-регистре (региональном онкологическом учреждении) с заполнением стандартной учетной формы № 090/у «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования».

Таким образом, диагностический процесс при подозрении у больного ЭФГМ заключается в этапном проведении клинических, морфологических, иммуногистохимических, инструментальных методов исследования, применении математической модели предварительной дифференциальной диагностики и завершается верификацией диагноза, установлением стадии процесса, регистрацией случая и определением дальнейшей стратегии и тактики терапии.

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения

При правильном использовании медицинской технологии в строгом соответствии с показаниями осложнений не наблюдается.

Эффективность использования медицинской технологии

Описанная технология дифференциальной диагностики эритродермий была применена в клинике ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» для установления диагноза у 123 больных с различными видами эритродермий, госпитализированных в отделение хронических дерматозов.

В результате комплексного клинико-лабораторного обследования, в том числе патоморфологического исследования биоптатов кожи, все пациенты с эритродермиями были разделены на две группы: 48 больных с гистологически верифицированным диагнозом ЭФГМ и 75 — с эритродермиями при псориазе, экземе и атопическом дерматите. Использование медицинской технологии дифференциальной диагностики эритродермий позволило у 47 из 48 больных 1-й группы правильно установить диагноз ЭФГМ, а у 73 из 75 больных 2-й группы установить диагноз эритродермии при доброкачественных хронических дерматозах. Таким образом, достоверность подобного разделения больных эритродермиями с помощью разработанной медицинской технологии составила 97,6%, что свидетельствует о специфичности предложенного нами способа дифференциальной диагностики ЭФГМ.

Для оценки эффективности разработанного метода дифференциальной диагностики нами было проведено сравнение продолжительности

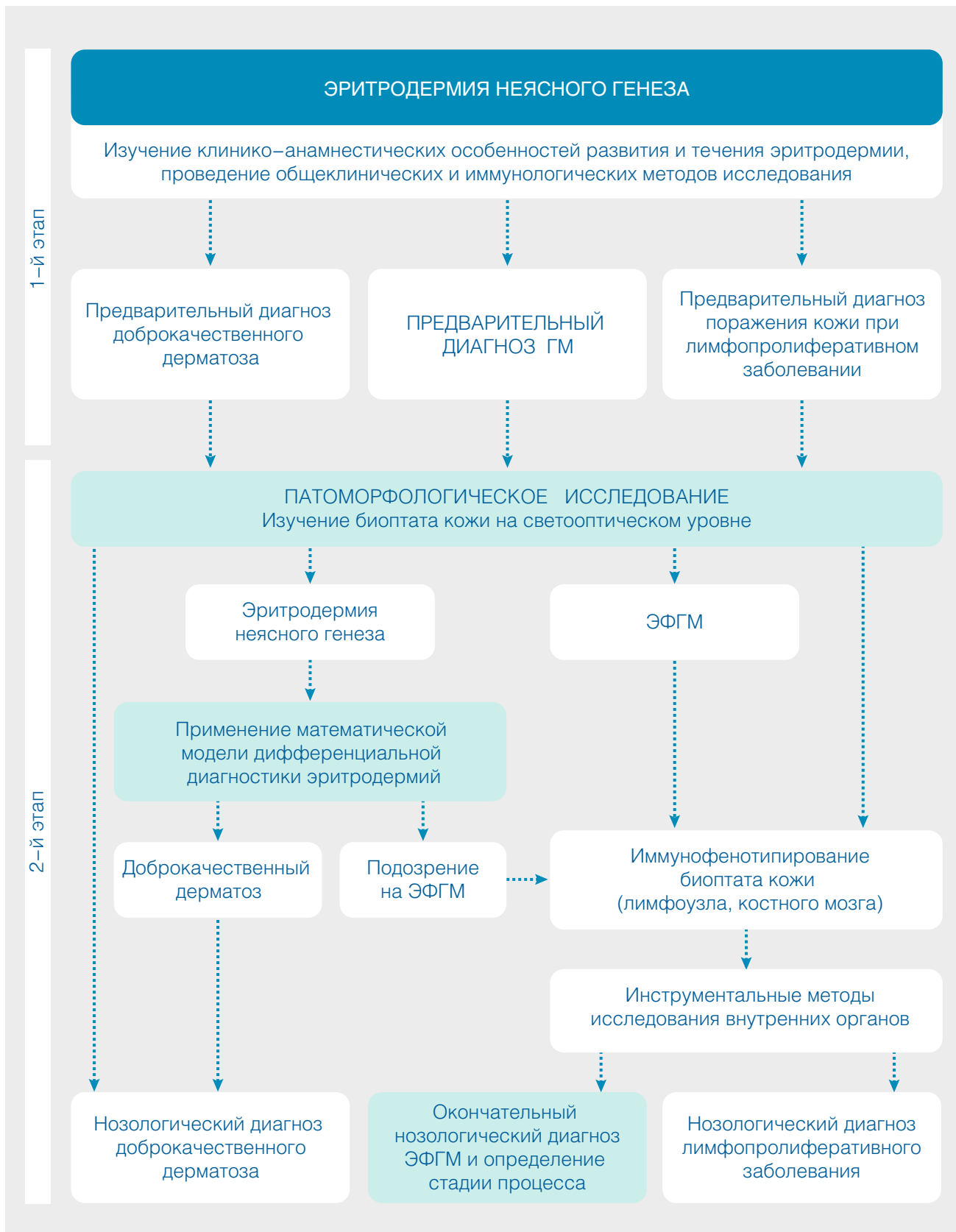


Рис. 1. Схема клинико-диагностических действий врача при диагностике ЭФГМ

преддиагностического периода у больных ЭФГМ при использовании различных комплексов диагностических технологий за последовательные временные периоды (все исследования были выполнены в клинике ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий»). Полученные данные свидетельствовали о достоверном уменьшении в 1,3–1,4 раза средней продолжительности преддиагностического периода у больных ЭФГМ, у которых в комплексе с рутинными методами исследований был применен предлагаемый способ дифференциальной диагностики. Использование разработанной нами медицинской технологии дифференциальной диагностики эритродермий способствовало уменьшению продолжительности преддиагностического периода у больных в среднем на $0,4 \pm 0,1$ года по сравнению с применением других диагностических методик.

Таким образом, способ предварительной автоматизированной дифференциальной диагностики эритродермий является воспроизводимым инструментом в работе дерматолога, позволяющим с высокой долей вероятности заподозрить у больных ЭФГМ или другие формы эритродермий при доброкачественных дерматозах. Его основной целью является обеспечение с минимальными затратами достаточно полного обследования пациента (анамнез, клинические проявления, рутинные клинико-лабораторные методы), позволяющего с высокой степенью достоверности предположить наличие у больного ЭФГМ и обосновать применение высокотехнологичных диагностических исследований, необходимых для окончательной верификации диагноза.

Литература

- Адаскевич В.П. Классификация и клиническая характеристика различных форм эритродермий/ В.П. Адаскевич// Рос. журн. кожных и венерич. болезней. — 2001: 2: 6–14.
- Белоусова И.Э. Первичные лимфомы кожи: диагностика и лечение/ И.Э. Белоусова, Ю.А. Криволапов. Современная онкология. — 2006: 4.
- Кохан М.М. Т-клеточные злокачественные лимфомы кожи: клинические и иммунологические аспекты диагностики, стадийного течения и терапии: Автореф. дис.докт. мед. наук. — Екатеринбург, 2002: 38.
- Кунгуров Н.В. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики злокачественных лимфом кожи: Пособие для врачей. Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, С.В. Сазонов и др. — Екатеринбург, 2000: 24.
- Лезвинская Е.М. Заболеваемость злокачественными лимфомами кожи в Московской области и пути совершенствования лечебно-диагностической помощи больным/ Е.М. Лезвинская, В.А. Молочков, Н.К. Ларина. Рос. журн. кожных и венерич. болезней. — 2000: 4: 12–17.
- Олисова О.Ю. Синдром псевдолимфомы/ О.Ю. Олисова, Н.С. Потекаев, С.В. Савельева, М.Н. Гаджиев. Вестн. дерматологии и венерологии. — 2001: 1: 58–61.
- Самцов А.В. Гистологические дифференциально-диагностические признаки раннего грибовидного микоза и мелкобляшечного параспориоза, установленные с помощью экспертной системы/ А.В. Самцов, В.В. Барбинов, Д.В. Казаков. Журнал дерматовенерологии и косметологии. — 1998: 1: 12–24.
- Ястребов В.В. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция/ В.В. Ястребов, И.М. Разнатовский. — С-Пб: Сотис, 2000: 185.
- Burg G. Classification of cutaneous lymphomas in an historical perspective/ G. Burg// J. EADV. — 2004. — Vol. 18 (2). — P. 13.
- Guitart J. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for grading system to standardize pathology reporting/ J. Guitart, J. Kennedy, S. Ronan, J.S. Chmiel, Y.C. Hsiegh, D. Variakojis// J. Cutan. Pathol. — 2001. — Vol. 28(4). — P. 174–183.
- Girardi M. The Pathogenesis of Mycosis Fungoides/ M. Girardi, P.W. Heald, L.D. Wilson// New England Journal of Medicine. — 2004. — Vol. 350(19). — P. 1978–1988.
- Hodak E. Unilesional mycosis fungoides: a study of seven cases/ E. Hodak, E. Phenig, B. Amichai, M. Feinmesser// Dermatology. — 2000. — Vol. 201(4). — P. 300–306.
- Ishiji T. Cutaneous lymphomas in Tokyo: analysis of 62 cases in a dermatology clinic/ T. Ishiji, Y. Takagi, M. Niimura// Int. J. Dermatol. — 2001. — Vol. 40(1). — P. 37–40.
- Siegel R.S. Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts/ R.S. Siegel, T. Pandolfino, J. Guitart, T.M. Kuzel// J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19(21). — P. 4185–4194.
- Slater D.N. Hystopathological aspects of Cutaneous lymphoma/ D.N. Slater// J. of Royal S. of Med. — 2001. — Vol. 94. — P. 337–341.
- Pimpinelli N. Cutaneous lymphomas/ N. Pimpinelli// J. EADV. — 2004. — Vol. 18(2). — P. 67–68.
- Vonderheid E.C. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Report of the International Society for Cutaneous Lymphomas/ E.C. Vonderheid, M.G. Bernengo, G. Burg et al.// J. Am. Acad. Dermatol. — 2002. — Vol. 46(1). — P. 95–106.
- Whittaker S.J. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group Guidelines for the Management of Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas/ S.J. Whittaker, J.R. Marsden, M. Spittle, J.R. Russell// British J. of Dermatology. — 2003. — Vol. 149(6). — P. 1095–1107.

АЛГОРИТМЫ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Медицинская технология № ФС-2008/156

от 23 июля 2008 года

Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», 620076, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

Аннотация

Технология диагностики урогенитальной хламидийной инфекции у женщин репродуктивного возраста с использованием прямых и непрямых методов выявления возбудителя содержит алгоритм выбора наиболее эффективного диагностического теста с учетом возраста пациентки, клинического состояния, результатов лабораторных исследований и алгоритм этапного обследования при инфекционно-воспалительных заболеваниях влагалища.

Применение технологии способствует повышению эффективности выявления урогенитальной хламидийной инфекции, оптимизации диагностического маршрута.

Технология предназначена для врачей-дерматовенерологов, врачей клинической лабораторной диагностики при использовании в специализированных кожно-венерологических учреждениях практического здравоохранения.

Заявка на патент «Способ повышения эффективности выявления урогенитальной хламидийной инфекции у пациенток с инфекционными заболеваниями влагалища» № 2007133079 от 3.09.2007 г. Патентообладатель ФГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий».

Учреждение-заявитель: ФГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий».

Авторы: Н.К. Левчик, О.А. Белых, Ю.Н. Кузнецова, Е.А. Чигвинцева, Е.Ю. Фарленкова, Н.П. Евстигнеева.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной и микробиологической диагностики ФУВ ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия ФАЗСР» В.В. Базарный;

доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней лечебно-профилактического факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава» Е.В. Магушевская.

Стандартизованные подходы к лабораторной верификации диагноза урогенитальной хламидийной инфекции (УГХИ) разработаны недостаточно.

Официальные рекомендации содержат указания на необходимость одновременного применения двух и более методов («Методические указания по диагностике, лечению и профилактике заболеваний, передаваемых половым путем» (М., 2001); «Протоколы ведения больных с урогенитальными инфекциями» (М., 2003). Данная технология представляет собой усовершенствование комплексного подхода к выявлению УГХИ за счет определения сравнительной эффективности диагностических тестов в различных клинических ситуациях и создания алгоритмов их использования в зависимости от возраста



обследуемой, клинических особенностей, результатов лабораторных исследований.

Показания к использованию медицинской технологии

Метод рекомендуется использовать при обследовании женщин репродуктивного возраста, имеющих показания для исследования на УГХИ, согласно рекомендациям ВОЗ: хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы, акушерско-гинекологическая патология, беременность, псевдоэрозия шейки матки и др., нарушения менструального цикла, самопроизвольные и искусственные аборты, лечебные и диагностические выскабливания слизистой оболочки шейки матки и тела матки, введение и удаление внутриматочных контрацептивов и другие внутриматочные вмешательства, хронический цистит, наличие инфекций, передаваемых половым путем, половые контакты с лицами, инфицированными хламидиями, частая смена половых партнеров, декретированный контингент.

Противопоказания к использованию медицинской технологии

Метод не рекомендуется использовать у женщин моложе 15 лет и старше 45 лет.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

Лабораторные методы, применяемые в технологии, рекомендованы для диагностики УГХИ приказами Министерства здравоохранения РФ № 286 «О совершенствовании контроля за заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП)» от 7 декабря 1993 г. и № 64 «Об утверждении номенклатуры клинических лабораторных исследований» от 21 февраля 2000 г.

Используемое оборудование и тест-системы решены к применению в медицинской практике и внесены в Государственный реестр медицинских изделий.

Оборудование:

- термостат программируемый для проведения ПЦР-анализа четырёхканальный ТП4-ПЦР-01-«Терцик», регистрационное удостоверение № 29/07020398/2001-01 от 9.08.2001, действительно до 31.03.2008;
- устройство для электрофореза нуклеиновых кислот в агарозных и акриламидных гелях УЭФ-01-ДНК-Техн. (ЗАО «Научно-производственная фирма ДНК-Технология», Москва), регистрационное удостоверение № 29/07020402/4003-02 от 16.07.2002, действительно до 23.04.2012;
- центрифуга «Фула/вортекс Микро/Спин FV-2400», регистрационное удостоверение ФС № 2005/518 от 5.04.2005, действительно до 5.04.2015;

- микроскоп биологический для клинических исследований серии «Микрос» с принадлежностями модели МС400 («MICROS Handelsgesellschaft m.b.H.», Австрия), регистрационное удостоверение МЗ РФ № 2004/180 от 5.03.2004, действительно до 5.03.2014;
- лабораторное оборудование для иммунологического анализа («Санофи Диагностикс Пастер»), регистрационное удостоверение № 99/122, действительно до 31.08.2009.

Тест-системы:

- «АмплиСенс® Chlamydia trachomatis» (Центральный НИИ эпидемиологии, Москва), регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00683 от 17.08.2007;
- «Набор реагентов для выявления бактериальных антигенов *Chlamydia trachomatis* методом прямой иммунофлюоресценции» (ООО «АГРО-БИОМЕД»), регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00959 от 22.10.2007;
- «ХламиБест *C. trachomatis*-IgG-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), № Р N004002/01 от 20.05.2005, действителен до 22.05.2010;
- «ХламиБест *C. trachomatis*-IgA-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), ФСР 2007/01258 от 26.11.2007.

Описание медицинской технологии

Технология осуществляется с применением прямых и непрямых методов выявления хламидий, основанных на различных биологических феноменах: идентификации возбудителя (метод культуры клеток — КК), детекции его ДНК (полимеразная цепная реакция — ПЦР) или антигенов (прямая иммунофлюоресценция — ПИФ), а также на обнаружении антител к нему в крови (иммуноферментный анализ).

Используется комбинация прямого и непрямого методов, материалами для исследования являются кровь, отделяемое цервикального канала и уретры.

В крови определяются антитела классов G, A к видоспецифическому белку *C. trachomatis*.

Выбор прямого метода проводится после выяснения жалоб, сбора анамнеза и осмотра пациентки, при анализе которых обращают внимание на следующие моменты:

- возраст пациентки (15–25 лет или 26–45 лет);
- наличие жалоб на зуд, жжение, диспареунию у пациенток с инфекционными заболеваниями влагалища;
- наличие жалоб на учащенное, болезненное мочеиспускание, ссылки на хронический цистит в анамнезе;
- выявление эктопии шейки матки при осмотре пациентки;
- сведения о наличии в крови пациентки антител класса А к видоспецифическому белку *C. trachomatis*.

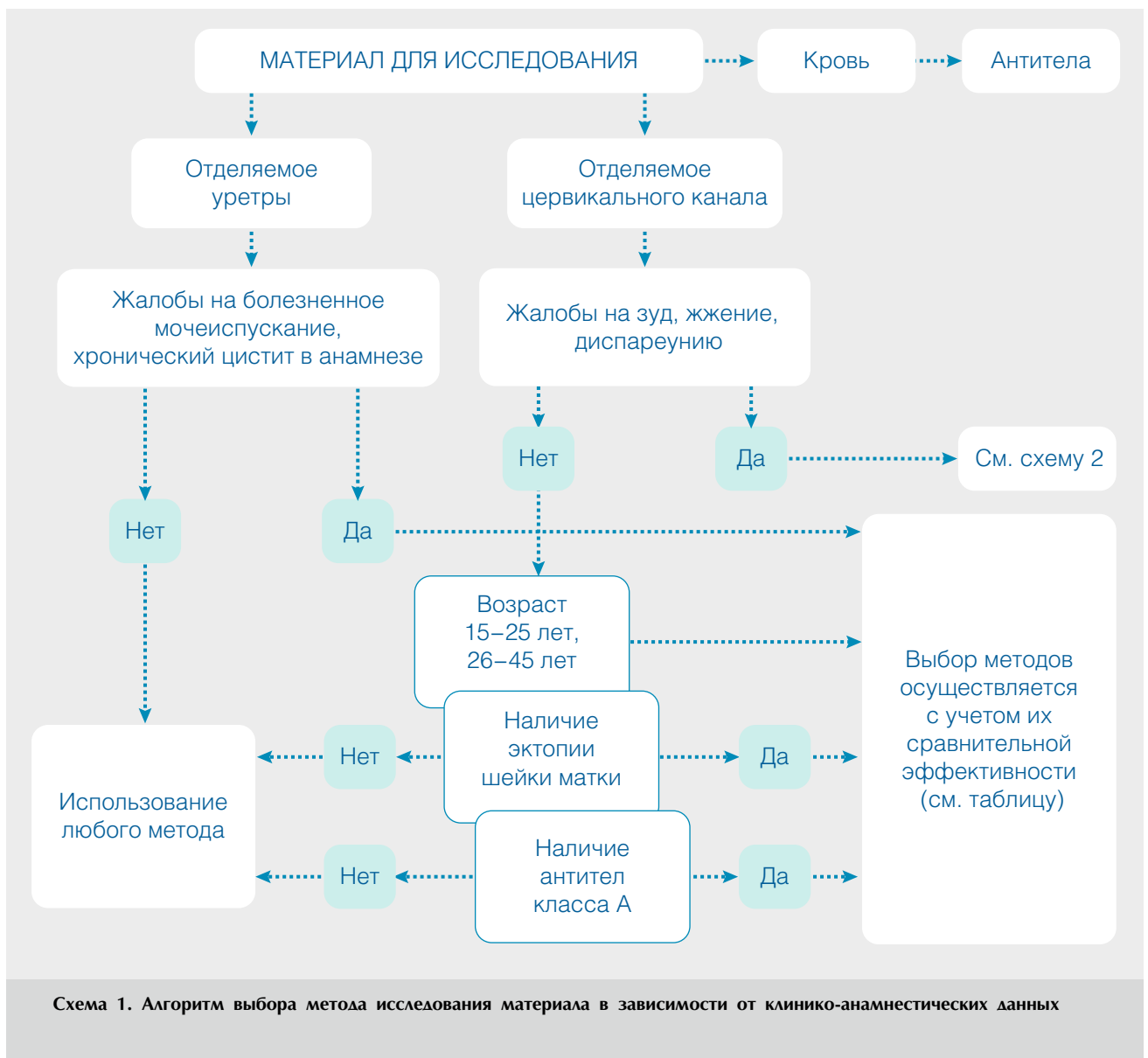
В этих случаях требуется дифференцированный подход к назначению диагностических тестов (схема 1).

Для пациенток с признаками инфекционного заболевания влагалища, предъявляющих жалобы на зуд и/или жжение и/или диспареунию, рекомендуется этапное обследование (схема 2).

Первоначально предпринимают действия по устранению указанных симптомов и идентификации возбудителя, обусловившего их возникновение, а взятие проб из цервикального канала для диагностики УГХИ прямыми методами осуществляют через 2–4 дня после отмены терапии и исчезновения указанных симптомов. В качестве варианта лечения может быть использован препарат тержинан.

В других случаях осуществляют подбор прямых методов, анализируя сведения об их сравнительной эффективности в различных ситуациях (см. таблицу). Выбирают вариант, обеспечивающий наибольшую эффективность выявления возбудителя, исходя из набора перечисленных признаков, имеющих у данной пациентки.

При получении отрицательных результатов у пациенток с подозрением на УГХИ диагностический поиск продолжают, и только после проведения комплексного обследования всеми методами и получения отрицательных результатов можно сделать заключение об отсутствии хламидийной инфекции.



Сравнительная эффективность выявления УГХИ прямыми методами в различных клинических ситуациях

Характеристика пациентки	Материал для исследования	ПЦР	ПИФ	КК
Жалобы на боли при мочеиспускании, хронический цистит в анамнезе	Отделяемое уретры	+	+++	++
Возраст моложе 25 лет	Цервикальное отделяемое	+++	+	+
Возраст старше 25 лет	То же	+	++	+++
Эктопия шейки матки	-//-	++	++	+
Наличие в крови антител класса А к видоспецифичному белку <i>C. trachomatis</i>	-//-	++	+	++

Примечание. +++ — высокая эффективность;
 ++ — средняя эффективность;
 + — низкая эффективность.

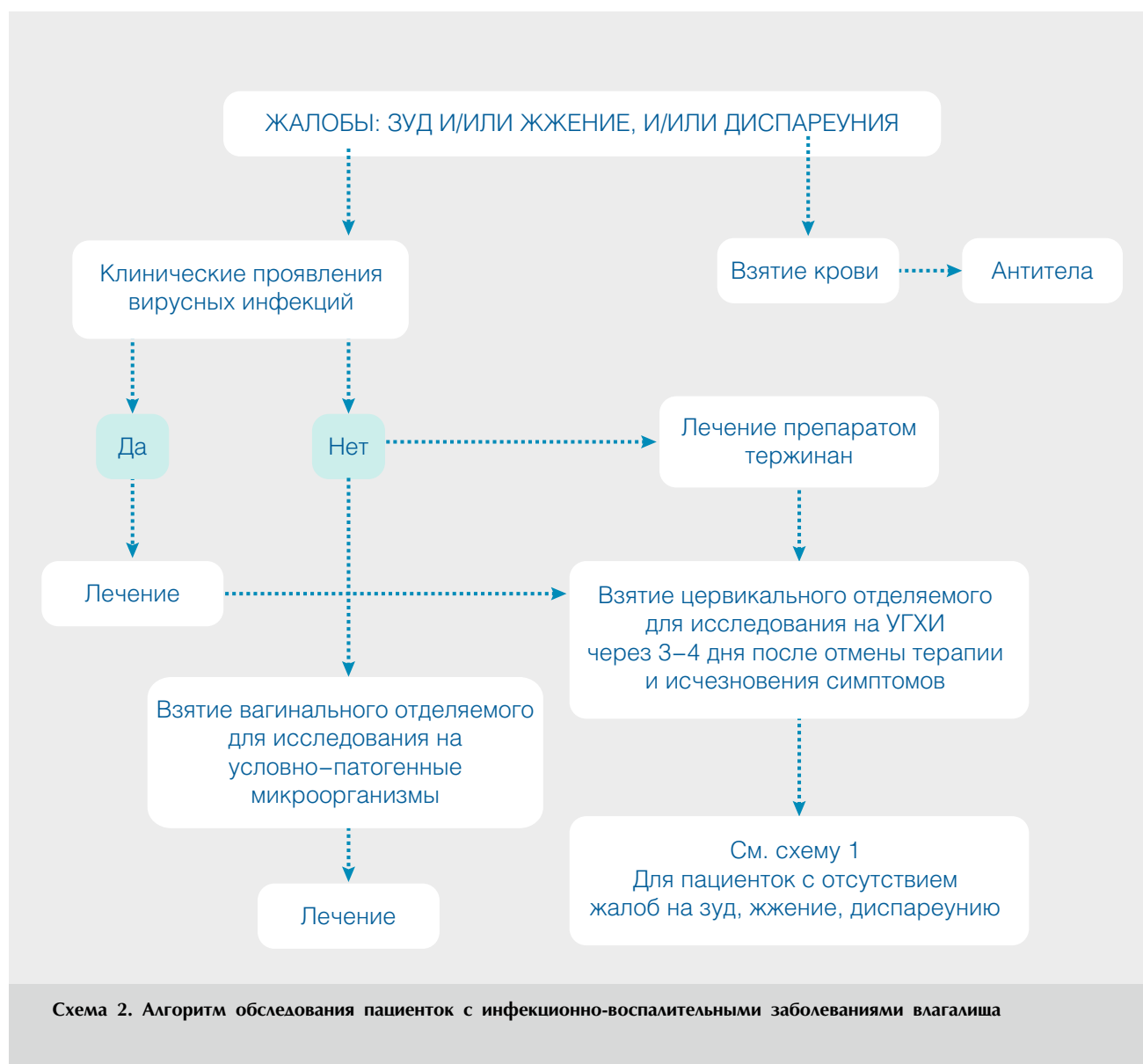


Схема 2. Алгоритм обследования пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями влагалища

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы её устранения

Осложнения не выявлены.

Эффективность использования медицинской технологии

Обследованы 73 женщины в возрасте от 15 до 46 лет из числа лиц с подозрением на хламидийную инфекцию гениталий.

Применение этапного алгоритма обследования позволило выявить УГХИ у 17% пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями влагалища, имевших отрицательные результаты прямых тестов при ранее проведенных обследованиях.

Исследование отделяемого уретры пациенток, предъявляющих жалобы на боль при мочеиспускании, методом ПИФ увеличило число случаев выявления УГХИ в 3 раза.

Использование ПЦР для диагностики УГХИ у пациенток 15–25 лет в 3 раза повысило число положительных результатов в сравнении с другими методами, а применение микробиологического метода (КК) у женщин старше 25 лет увеличило шансы выявления возбудителя в 4 раза в сравнении с ПЦР и в 3 раза в сравнении с ПИФ.

У женщин с эктопиями шейки матки с отрицательными результатами культурального исследования на хламидии возбудитель был выявлен у 19% методом ПИФ и у 27% — методом ПЦР.

Применение технологии позволяет повысить эффективность выявления УГХИ, обеспечивая своевременную постановку диагноза, что снижает риск развития серьезных осложнений и ограничивает распространение инфекции в популяции. Оптимизация диагностического маршрута снижает материальные затраты на лабораторные исследования.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА: ПСИХОНЕЙРОИММУННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

О.В. ПАВЛОВА, Ю.К. СКРИПКИН

New aspects of pathogenesis of atopic dermatitis: psycho-neuro-immune network

O.V. PAVLOVA, YU. K. SKRIPKIN

Кафедра кожных и венерических болезней лечебного факультета Российского государственного медицинского университета Росздрава, Москва

Проведен анализ современных данных о патогенезе атопического дерматита; освещена роль психонейроиммунных взаимодействий в его развитии.

Ключевые слова: атопический дерматит, патогенез, психонейроиммунные взаимодействия.

The article deals with modern data on pathogenesis of atopic dermatitis and the role of psycho-neuro-immune network in its development.

Key words: atopic dermatitis, pathogenesis, psycho-neuro-immune network.

Атопический дерматит (АД) — распространенное кожное заболевание, частота которого составляет 6—15 на 1000 населения. Многими исследователями подчеркивается роль иммунной, нервной, эндокринной и пищеварительной систем организма в развитии АД. В настоящей работе предлагается концепция патогенеза АД, учитывающая состояние и взаимосвязи интегративных систем организма и психической сферы больных.

Современные сведения о патогенезе АД

Патогенез АД связывают в первую очередь с иммунными нарушениями. Описаны три генетически детерминированных фактора развития АД: повышенная способность В-клеток переключаться на синтез иммуноглобулинов Е (IgE), повышенная продукция интерлейкина (ИЛ)-13 с одновременным повышенным ответом на цитокины и повышенный ответ на ИЛ-4 без гиперпродукции ИЛ-13 [1].

Основные закономерности функционирования иммунной системы при АД связаны с дифференцировкой Т-хелперов: на ранних стадиях преобладают Th2-лимфоциты, на поздних — Th1-лимфоциты [2]. Многими авторами выделяется подгруппа больных (от 10 до 40%) с клиническими проявлениями АД, но без повышения уровня IgE и с отсутствием связи с другими атопическими заболеваниями. Этот тип АД называют эндогенным, или IgE-неассоциированным, в противоположность экзогенному, или IgE-ассоциированному [2–4].

В развитии АД также принимают участие пищевая аллергия [5], сенсibilизация к другим аллергенам, включая клеща домашней пыли [6], оксидативный стресс [7], разбалансировка медиаторных систем вследствие патологической эндотоксинемии [8], несостоятельность липидной фазы межклеточного цементирующего вещества [9], вегетативные нарушения [10] и нервно-психические факторы: тревожность, склонность к депрессии [11, 12] либо тенденция к интроверсии [13, 14].

Психонейроиммунные взаимодействия и их роль в развитии атопического дерматита

В последние годы одним из приоритетных направлений медицины стало исследование психонейроиммунных взаимодействий [15–19]. Они осуществляются нейромедиаторами, нейропептидами и гормонами гипоталамо-адреноренальной системы, с одной стороны, и цитокинами — с другой [20]. Появляется все больше работ, посвященных изучению роли нейропептидов в развитии болезней кожи [21] и роли цитокинов в патогенезе психических расстройств [22–24].

Применение иммуноцитохимических методов позволило исследователям продемонстрировать наличие в структурах кожи рецепторов к различным нейромедиаторам, нейропептидам, гормонам. Показано, что и сама кожа способна синтезировать многие биологически активные вещества, что позволяет считать ее органом, обладающим нейроэндокринными функциями [20, 25]. Головной мозг способен модулировать воспалительные изменения в коже, и наоборот, кожа может влиять на биохимические процессы в мозге, причем это взаимовлияние опос-

редуется главным образом нейропептидами, например α -меланоцитстимулирующим гормоном (α -МСГ) [15]. Пептид α -МСГ выделен и в самой коже; группа итальянских исследователей полагает, что он может найти применение в клинической дерматологии как мощный противовоспалительный агент [15]. В регуляции кожного гомеостаза участвуют и опиоидные пептиды [25]. Отмечена высокая эффективность транскраниальной электростимуляции опиатных структур мозга, вызывающей улучшение функций организма при АД, экземе, псориазе, а также у больных акне [26, 27]. Одни нейропептиды (например, вещество Р) оказывают провоспалительное действие, другие (например, α -МСГ) — противовоспалительное. Пептидергическая реакция в коже может развиваться по механизму условного рефлекса [21].

При АД наблюдается разбалансирование системы иннервации кожи, выражающееся в увеличении сенсорных и уменьшении адренергических нервных волокон, в гипертрофии нервных окончаний, выделяющих нейропептиды, и дефиците белков, их расщепляющих; одним из главных следствий этого является зуд [29]. Механизмы развития зуда у больных АД имеют свои особенности. В ответ на инъекцию гистамина или вещества Р у здоровых людей возникает интенсивный кожный зуд, тогда как больные АД отмечают лишь слабое чувство зуда. Аппликация ацетилхолина у больных АД вызывает в большей степени зуд, чем боль [30–32]. Кроме того, при АД повышена активность α -адренорецепторов и холинорецепторов на фоне угнетения активности β -адренорецепторов, нарушена регуляция содержания серотонина в сыворотке крови, повышена продукция пептидов семейства проопиомеланокортина, повышен уровень β -эндорфина в сыворотке крови [20, 25, 33]. Многочисленные данные о нейроиммунных связях при АД позволяют отводить существенную роль в его патогенезе нейрогенному воспалению [34].

Механизмы психических нарушений при АД

Выявление биохимических связей между иммунной и нервной системами позволило установить вовлечение иммунной системы в патогенез различных психических расстройств [22–24; 28, 35–41]. Оказалось, что в патогенезе психических расстройств существенное значение имеет дифференцировка Th0-клеток по пути Th1 или Th2 типа [42].

Нами проведены сравнительные исследования, позволившие впервые сопоставить иммунные нарушения у больных АД при наличии и при отсутствии у них шизотипического расстройства личности (ШРЛ; по прежней классификации — вялотекущая шизофрения). В исследовании приняли участие 153 больных АД, из которых 54 страдали ШРЛ (диагноз устанавливался врачом-психиатром). Установлены статистически значимые различия между группами по ряду показателей, что говорит о несомнен-

ном влиянии ШРЛ на иммунный статус больных. Кроме того, отмечена зависимость иммунного статуса больных от варианта течения дерматоза при сопутствующем ШРЛ, а также обнаружено влияние ШРЛ на эффективность лечения [43–46].

В иммунопатогенезе таких психических расстройств, как депрессия, преобладают реакции Th1-типа. Повышенная продукция ИЛ-2 и других провоспалительных цитокинов способствует усилению катаболизма L-триптофана и снижению продукции серотонина — одного из главных нейромедиаторов, регулирующих настроение. Иммунопатогенез депрессии связан также с подавлением активности катехоламинов, которые в норме тормозят Th1-реакции и стимулируют Th2-реакции. Катехоламины ингибируют продукцию ИЛ-12, причем этот эффект опосредуется β -адренорецепторами. Поскольку ИЛ-12 стимулирует продукцию интерферона- γ и ингибирует продукцию ИЛ-4, подавление продукции ИЛ-12 может быть основным механизмом воздействия катехоламинов на Th1/Th2-баланс [47]. В целом катехоламины способны подавлять синтез ИЛ-12, ИЛ-1, фактора некроза опухоли α , интерферона- γ и стимулировать выработку ИЛ-10 и ИЛ-6, вызывая сдвиг в сторону Th2-реакций и развитие тревоги.

В связи с этим следует отметить, что при АД подавляется активность β -адренорецепторов. Мы предлагаем рассматривать этот механизм как компенсаторный, позволяющий вызывать переключение иммунных реакций с Th2 на Th1. По нашим данным, этим объясняется и тот факт, что в острую фазу АД преобладает тревога, а в хроническую — депрессия.

Результаты наших исследований позволяют предположить, что за высокой частотой случаев коморбидности некоторых психических расстройств и АД стоит определенная общность их патогенеза. При этом альтернативные формы иммунных реакций участвуют в различных фазах психических расстройств. Кроме того, в течении любой реакции имеет место механизм обратной связи. Так называемая соматизация тревоги, трансформация ее в кожные проявления может быть связана с переключением Th2 \leftrightarrow Th1.

Сходство иммунопатогенеза АД и ШРЛ заключается в преобладании дифференцировки Th0-клеток по пути Th2. Различия заключаются в том, что для ШРЛ свойственно повышение уровня IgM, в то время как при АД имеется тенденция к снижению уровня IgA, IgG, IgM. Из показателей иммунного статуса больных АД с сопутствующим ШРЛ обращает на себя внимание более высокий иммунорегуляторный индекс, чем у больных без ШРЛ.

По нашим данным, обострения дерматоза и ШРЛ у большей части больных чередовались. У таких больных диагностировали экзогенный тип АД (с иммунными реакциями преимущественно

Th2-типа). Пациенты, у которых обострения дерматоза и ШРЛ не чередовались или совпадали, в большинстве своем страдали эндогенным типом АД (у них не выявлялся повышенный уровень IgE в сыворотке крови, а иммунологические показатели свидетельствовали о преобладании иммунных реакций Th1-типа).

Известно, что местные и системные эффекты многих биологически активных веществ различаются и в ряде ситуаций могут быть противоположными. Например, местное введение интерферона- γ утяжеляет псориазический процесс (способствуя Th1-реакциям), а системное введение часто облегчает его [48]. На уровне кожи катехоламины могут способствовать развитию Th1-реакций, а на системном уровне оказывают противовоспалительное действие [47]. На уровне кожи ИЛ-8 способствует хемотаксису нейтрофилов, но при повышении концентрации этого цитокина в крови он вызывает противоположный эффект [35]. Кроме того, концентрация многих веществ в коже и сыворотке крови в условиях болезни часто различается (это касается и количества активированных клеток). Например, известно, что при псориазе повышенная продукция цитокинов наиболее отчетливо отражается на их содержании в «эпицентре» и в зоне воспалительного микроокружения, не всегда соответствуя изменениям в периферической крови [49]. Сходная ситуация отмечается при АД, для которого характерна обратная связь между тяжестью заболевания и продукцией цитокинов, объясняемая миграцией активированных Th2-клеток в кожу [50].

Учитывая полученные нами данные о течении АД у больных с сопутствующим ШРЛ, можно прийти к следующему заключению. Расстройства в разных сферах, сопровождающиеся однотипными иммунными сдвигами, имеют тенденцию к чередованию, а расстройства, связанные с разными по своей природе иммунными сдвигами, могут совпадать (в этом случае на местном и системном уровнях будут наблюдаться неоднородные нарушения).

Концепция межсистемного механизма патогенеза АД

Как уже отмечено, в патогенез АД вовлечены разные системы организма. До последнего времени предпринимаются попытки свести все нарушения, развивающиеся при АД, к расстройству в какой-либо одной системе, например иммунной, нервной, пищеварительной. Одни авторы подчеркивают ведущую роль пищевой аллергии, другие — роль стресса, третьи — роль генетически детерминированных иммунных нарушений и т.д. В действительности проблема заключается не столько в расстройстве на уровне определенной системы, сколько в общей закономерности функционирования разных систем. Мы видим такую закономерность при АД в действии механизма персеверации [43–46].

Ранее были высказаны предположения о близости атопии и пароксизмальных расстройств [51]. И для пароксизмальных расстройств, и для атопии свойственны стереотипность и повторяемость реакций, т.е. в их развитии играет роль общебиологический механизм персеверации. Типичные проявления действия этого механизма на психологическом уровне — это повторяющиеся переживания в виде тревожности и мнительности (часто встречающиеся при АД), которые при утяжелении психического состояния больного могут трансформироваться в невроз навязчивых состояний. Пароксизмальные расстройства навязчивости и проявления тревожно-мнительной личностной конституции родственны в одном: в наличии совокупности патологически инертных процессов в центральной нервной системе, обеспечивающей немедленную стереотипную реакцию в ответ на любое, даже неадекватное по силе воздействие.

Предполагается, что в основе персеверации лежат процессы циклического возбуждения нейронных структур, связанные с запаздыванием сигнала о прекращении действия. Возможна связь персеверации с патологической фиксацией внимания на каком-либо предмете или круге представлений в результате патологической инертности нервных процессов, протекающих в коре головного мозга, в основном в двигательных ее областях [52]. «Стереотипия, итерация и персеверация, — писал академик И.П. Павлов, — есть патологическая инертность в двигательной области коры» [53]. Отметим также, что инертность в психофизиологии определяется как трудность переключения условных раздражителей с положительного модуса на тормозной и наоборот. Описанный механизм затрагивает разные уровни организма. На уровне нервной системы и кожи он проявляется стереотипными висцеро-вегетативными расстройствами и собственно кожным процессом, на уровне иммунной системы — преобладанием реакций немедленного типа, на психологическом уровне — пароксизмальным зудом и развитием тревожно-депрессивного синдрома.

Таким образом, современные данные говорят не только о возможности рассмотрения АД как заболевания, затрагивающего разные системы организма (нервную, иммунную и т.д.), но и о возможности описания единого сценария функционирования этих систем, характерного для данной болезни.

Литература

1. Свиршевская Е.В., Шевченко М.А., Алексеева Л.Г. и др. Продукция IgG и цитокинов у больных атопическим дерматитом. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2005;1:40–45.
2. Кочергин Н.Г. Атопический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии. *Рус. мед. журн.* 2004;18:1076–1081.
3. Сергеев Ю.В. Иммунные механизмы патогенеза и обоснование дифференцированных подходов к лечению и профилактике атопического дерматита. Автореф. дисс. ...д-ра. мед. наук. М., 1990.

4. Феденко Е.С. Клинико-иммунологическое обоснование дифференцированного подхода к иммунокорректирующей терапии atopического дерматита. Автореферат дисс. докт. мед. наук. М., 2000.
5. Короткий Н.Г., Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Григорьева Е.Б. Патогенетическая роль нарушений гормональной регуляции, полостного, пристеночного пищеварения и всасывания при atopическом дерматите у детей и их коррекция препаратом системной энзимотерапии. Рос. журн. кож. и вен. бол., 2000; 2: 12–17.
6. Hoare C., Li Wan P.A., Williams H.C. A systematic review of treatments for atopical eczema. Health Technol Assess 2000; 4: 1–203.
7. Исаков С.А. Антиоксидантные и пероксидные параметры крови, их патогенетическое и диагностическое значение у больных atopическим дерматитом. Вестн. дерматол. и венерол., 2002; 2: 37–40.
8. Шамова Б.А., Шамова А.Г. Эндотоксин и состояние эндотоксиновой защиты у детей с atopическим дерматитом. Вестн. дерматол. и венерол., 2002; 1: 48–49.
9. Бутов Ю.С., Попов К.В., Парфенов Л.С., Васильева Л.Е. Трансэпидермальная потеря влаги у больных atopическим дерматитом. Рос журн кож и вен бол 2000; 3: 25–27.
10. Полещук В.Л., Монахов К.И. Особенности функциональной активности вегетативной нервной системы при atopическом дерматите. Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Т.1. СПб 2003; 94–95.
11. Остришко В.В., Иванов О.Л., Новоселов В.С., Колесников Д.Б. Диагностика и коррекция пограничных психических расстройств у больных atopическим дерматитом. Вестн дерматол и венерол 1998; 2: 34–37; 3: 40–42.
12. Короткий Н.Г., Шарова Н.М., Антропов Ю.Ф., Сидоренко О.А. Особенности психического статуса детей, страдающих atopическим дерматитом. Вестн последипл мед обр 2004; 1: 27–28.
13. Иванова И.Н., Мансуров Р.А. Возможности рефлексотерапии и психотерапии в дерматологии. Первый российский конгресс дерматовенерологов: тезисы научных работ. Т.1. СПб, 2003: 43.
14. Филиппов Н.Е., Зотина Е.Б., Яковлева О.С. Характер течения atopического дерматита с учетом личностных особенностей подростков. Вестн последипл мед обр 2004; 2: 22–23.
15. Brazzini B., Ghersetich I., Hercogova J., Lotti T. The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship between mind and skin. Dermatol Ther 2003; 16(2): 123–131.
16. Gieler U., Kupfer J., Niemeier V., Brosig B. Brain and skin disease — new scientific aspects and strategies. 12th EADV Congress Abstracts. Barcelona, 2003.
17. Lotti T.M. Psychoneuroimmunology and its clinical aspects in dermatology. 12th EADV Congress Abstracts. Barcelona 2003.
18. Якушкина Н.Ю., Завьялов А.В., Сирина Л.В. Показатель стабильности системной организации функций как критерий количественной оценки межсистемных сдвигов у больных хронической идиопатической экземой. Материалы конференции, посвященной памяти профессора Машкиллейсона Асафа Львовича. М., 2004; 11–12.
19. Иванов О.Л., Львов А.Н. Краткий очерк истории психодерматологии. Психиатр. и психофармакотер., 2004; 6: 266–267.
20. Slominski A., Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. Endocr Rev 2000; 21(5): 457–487.
21. Смолкин Ю.С., Чебуркин А.А., Ревакина В.А. Механизмы развития atopического дерматита у детей (обзор литературы). Рос. вестн. перинатол. и педиатр., 2000; 3: 25–29.
22. Miyamoto S., La Mantia A.S., Duncan G.E., et al. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. Mol Interv 2003; 3: 27–39.
23. Capuron L., Neutrauer G., Musselman D.L., et al. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. Biol Psychiatry 2003; 54: 906–914.
24. Capuron L., Ravaud A., Miller AH, Dantzer R. Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy. Brain Behav Immun 2004; 18: 205–213.
25. Slominski A., Wortsman J., Paus R., et al. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. Physiol Rev 2000; 80: 979–1020.
26. Сирина Л.В. Коррекция психосоматических нарушений у больных с различными формами чешуйчатого лишая комплексной терапией. Новые лекарственные препараты в практике дерматовенеролога: Материалы научно-практической конференции 20–21 ноября 2001 г. М., 2001; 108–109.
27. Василенко А.А., Сирина Л.В., Завьялов А.В., Мятенко Н.И. Оценка влияния сеансов транскраниальной электростимуляции на устойчивые и мобильные свойства личности больных акне. Материалы конференции, посвященной памяти профессора Машкиллейсона Асафа Львовича. М., 2004; 14–15.
28. Hashiro M., Okumura M. Anxiety, depression and psychosomatic symptoms in patients with atopical dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity. J Derm Science 1997; 14(1): 63–67.
29. Феденко Е.С. Симптом кожного зуда при atopическом дерматите. Рос аллергол журн 2004; 1: 13–19.
30. Heyer G.R., Hornstein O.P., Handwerker H.O. Reactions to intradermally injected substance P and topically applied mustard oil in atopical dermatitis patients. Acta Derm Venereol (Stockh) 1991; 71: 291–295.
31. Heyer G.R., Hornstein O.P. Recent studies of cutaneous nociception in atopical and non-atopical subject. J Dermatol 1999; 26: 77–86.
32. Rukwied R., Lischetzki G., McGlone F., et al. Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopical dermatitis patients: a dermal microdialysis study. Br J Dermatol 2000; 142: 1114–1120.
33. Сергеев Ю.В. (ред). Atopический дерматит. М 2002.
34. Гилер У., Нимайер Ф., Купфер Й., Львов А.Н. Atopический дерматит — нейрогенная воспалительная реакция? Рос. журн. кож. и вен. бол., 2006; 4: 46–52.
35. Kronfol Z., Remick D.G. Cytokines and the Brain: Implications for Clinical Psychiatry. Am. J. Psychiatry. 2000; 157: 683–694.
36. Raymond N.C., Dysken M., Bettin K., et al. Cytokine production in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and obesity. Int. J Eat Disord 2000; 28: 293–302.
37. Kaminska T., Wysocka A., Marmurowska-Michalowska H., et al. Investigation of serum cytokine levels and cytokine production in whole blood cultures of paranoid schizophrenic patients. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2001; 49: 439–45.
38. Arnold P.D., Richter M.A. Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease? Can Med Assoc J 2001; 165(10): 1353–1358.
39. Skurkovich S.V., Skurkovich B.S., Kelly J.A. Anticytokine therapy — new approach to the treatment of autoimmune and cytokine-disturbance diseases. Med Hyp 2002; 59(6): 770–780.
40. Коляскина Г.И., Секирина Т.П., Андросова С.Г. и др. Иммунная система при шизофрении. Сиб. вестн. психиатр. и наркол., 2003; 1: 21–24.
41. Козловская Г.В., Ключник Т.П., Калинина М.А., Щербакова И.В., Голубева Н.И. Предварительные результаты применения нового иммуномодулятора ронколейкина в комплексной терапии детей, больных шизофренией. Психиатр. и психофармакотер., 2005; 5: 259–262.
42. Schwarz MJ, Chiang S, Muller N, Ackenheil M. T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. Brain Behav Immun 2001; 15: 340–370.
43. Павлова О.В. Проблемы современной психодерматологии. М., ООО «Петрорус», 2004.
44. Кулагин В.И., Павлова О.В. Atopический дерматит и шизофрения: обсуждение патогенеза и поиск эффективного лечения. Вестн. последипл. мед. обр., 2005; 1: 6–9.
45. Кулагин В.И., Павлова О.В. Особенности патогенеза и лечения atopического дерматита у больных шизофренией. Рос. журн. кож. и вен. бол., 2005; 5: 34–36.
46. Павлова О.В., Кулагин В.И. Новые аспекты патогенеза и лечения atopического дерматита. Вестн РГМУ, 2005; 6: 45–49.
47. Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P., Vizi E.S. The Sympathetic Nerve. An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System. Pharm Rev 2000; 32(4): 595–638.
48. Шерай М.М., Кешилева З.Б., Акышбаева Г.А. Роль некоторых цитокинов в развитии псориаза. Вестн. дерматол. и венерол., 1998; 5: 7–13.
49. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза. Рос. журн. кож. и вен. бол., 2006; 1: 14–18.
50. Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В., Эртнеева И.Я., Шевченко М.А. Эффективность пимекролимуса в терапии atopического дерматита. Вестн. дерматол. и венерол., 2006; 1: 36–42.
51. Исаев Д.Н., Калашников Б.С. Клиника и коррекция пароксизмальных нервно-психических расстройств у детей, страдающих нейродермитом. Вестн. дерматол. и венерол., 1989; 12: 36–40.
52. Сметанников П.Г. Психиатрия. СПб, 1996.
53. Павлов И.П. 20-летний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. М., 1951.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

М.Р. РАХМАТУЛИНА, И.А. НЕЧАЕВА

Pathogenetic, clinical and diagnostic aspects of papilloma viral infection in the anogenital area in children

M.R. RAKHMATULLINA, I.A. NECHAYEVA

ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», Москва

В обзоре освещены вопросы, касающиеся этиологии и патогенеза папилломавирусной инфекции у детей. Представлены данные отечественных и зарубежных авторов, характеризующие историю изучения, строение, генетическую вариабельность вируса папилломы человека. Описаны пути передачи и распространенность папилломавирусной инфекции в детской возрастной популяции, клинические аспекты течения данной патологии у несовершеннолетних, а также современные подходы к диагностике в зависимости от формы заболевания.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, аногенитальная область, дети, онкогенный риск, диспластические процессы, диагностика.

This review covers issues related to the etiology and pathogenesis of papilloma viral infection in children. It presents data from Russian and foreign authors characterizing the history of studies, structure and genetic variability of the human papillomavirus. It describes paths of infection and incidence of papilloma viral infection in the children's age group, clinical aspects of the course of this pathology in the underage as well as current approaches to diagnostics depending on the form of the disease.

Key words: human papillomavirus, anogenital area, children, carcinogenic risk, dysplastic processes.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к роду папилломавирусов (*Papillomavirus*) семейства паповавирусов (*Papovaviridae*) и является ДНК-содержащим. В последние десятилетия накоплены научные данные о строении и свойствах папилломавирусов [1].

Успехи молекулярной биологии позволили исследователям провести разделение папилломавирусов на типы и проследить связь типа вируса с заболеваниями той или иной локализации [1,2].

К настоящему времени известно более 200 различных типов ВПЧ, из них достаточно хорошо охарактеризованы 85 и частично около 120 типов [1–3]. Однако наибольший научный интерес представляет группа ВПЧ (около 45 типов), инфицирующая аногенитальную область [2,3].

По мере изучения этиологии и патогенеза папилломавирусной инфекции (ПВИ) выяснилось, что онкогенный потенциал папилломавирусов существенно варьирует. По способности инициировать диспластические (предраковые) изменения и рак шейки матки (доказано, что при раке шейки матки более чем в 70% случаев выявляют наиболее онкогенные типы ВПЧ (16 и 18 типы) ВПЧ условно разделяют на группы «высокого», «среднего» и «низ-

кого» риска возникновения опухолевой трансформации инфицированного эпителия. Типы ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44 классифицированы исследователями как типы низкого риска развития рака шейки матки, типы ВПЧ 31, 33, 35, 52, 58 — среднего риска, типы ВПЧ 16, 18, 45, 48, 56 — высокого риска [2,3].

Папилломавирусы являются одной из наиболее гетерогенных групп вирусов, критерием дифференцировки которых является степень генетического родства вирусов по данным молекулярной гибридизации: она может колебаться от 10 до 85%. Диаметр вирусных частиц составляет 55 нм. Вирус не имеет внешней оболочки и представлен в форме икосаэдра. Капсид вируса состоит из 72 капсомеров [2–4]. Известные типы ВПЧ сходны по своей генетической структуре. Генетический материал вируса представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК длиной около 8 000 пар оснований, что соответствует массе около 5 000 кД [3–5].

В настоящее время заболеваемость папилломавирусной инфекцией приобретает характер эпидемии.

В последние годы в педиатрической практике заметно возросло количество детей, страдающих ПВИ [6].

В 2005 г. в России было зарегистрировано 32,1 случая заболевания аногенитальными бородавками на 100 000 населения, в возрастной популяции до 18 лет — 44,1 случая на 100 000 детского населения. Рост заболеваемости в 2005 г. по сравнению

с 2003 г. в возрастной группе с 0–14 лет составил 7,8%, а 15–17 лет — 3,3%. В 2007 г. в России показатель заболеваемости аногенитальными бородавками составил 33,5 на 100 000 населения [7].

Основными путями инфицирования ВПЧ являются: половой, трансплацентарный, перинатальный, контактно-бытовой. Возможность аутоинокуляции и передачи ВПЧ через бытовые предметы остается недостаточно изученной [6, 8, 9].

У большинства несовершеннолетних ПВИ возникает вследствие заражения при половом контакте. Инкубационный период заболевания составляет от 3 нед. до 9 мес. и более (чаще 2–3 мес.) [1, 2, 9, 10].

Поскольку генитальная ПВИ передается половым путем, она часто бывает многоочаговой и ассоциированной более чем с одним типом ВПЧ и/или с другими возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Одним или несколькими типами ВПЧ инфицировано не менее 50% подростков, имеющих половые контакты, причем в большинстве случаев генитальная ПВИ у них является нераспознанной, протекающей субклинически или асимптомно [10]. Генитальная ПВИ имеет высокую контактиозность, а риск инфицирования ВПЧ при однократном половом контакте составляет 60% [8, 9].

Известно, что риск заражения ПВИ зависит от сексуального поведения: он повышается при раннем начале половой жизни и у лиц, ведущих активную половую жизнь с частой сменой половых партнеров. Исследователями показана высокая степень инфицированности ВПЧ у подростков с промискуитетным поведением, которая достигает 70–80% [9, 10].

В условиях высокой распространенности генитальной ПВИ нередко наблюдается перинатальная передача ВПЧ младенцам от инфицированных матерей. Инфицирование ПВИ во время естественного родоразрешения происходит за счет аспирации цервикального или вагинального содержимого. При этом инфекция может персистировать в течение многих лет в клетках эпителия слизистой оболочки рта ребенка и являться причиной ювенильного папилломатоза гортани, ассоциированного с ВПЧ типов 16 и 18. Заражение ребенка ВПЧ возможно и при наличии у матери субклинической генитальной ВПЧ-инфекции. Описание случаев папилломатоза гортани, трахеи, бронхов у детей, рожденных с помощью кесарева сечения, по мнению ряда авторов, свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи инфекции и нецелесообразности применения кесарева сечения с единственной целью — предупреждения заражения новорожденного ВПЧ [11–13, 19, 20, 22].

До настоящего времени недостаточно изучена возможность инфицирования ВПЧ путем аутоинокуляции из экстрагенитальных очагов. S. Obalek и соавт., проводившие обследование детей в возрасте от 7 мес. до 12,5 лет с аногенитальными бородавками, обнаружили ВПЧ типа 2, ассоциированный

с возникновением подошвенных и вульгарных бородавок у 17,4% детей, ВПЧ типов 6 и 11 — у 74%. У детей с наличием остроконечных кондилом, индуцированных ВПЧ типа 2, была выявлена сочетанная ПВИ кожи, ассоциированная с вирусом данного типа [14].

Попадая в организм ребенка, ВПЧ не всегда приводит к развитию клинических проявлений. Предрасполагающими факторами, потенцирующими развитие аногенитальных бородавок, являются раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, сопутствующие ИППП и соматические заболевания, иммунодефицитные состояния. Несмотря на высокий риск злокачественной трансформации, наличие ПВИ не указывает на обязательный исход в неопластический процесс, а свидетельствует о значительно повышенном риске такого перерождения [12, 14].

Клинические проявления патологического процесса зависят от типа вируса, а их степень выраженности от индивидуальных особенностей макроорганизма [10, 14].

Многими исследователями описан факт элиминации вирусов из организма ребенка в препубертатном периоде вследствие нейроэндокринных изменений, оказывающих непосредственное влияние на механизмы иммунной регуляции [6, 14, 18]. Показано, что у 70–90% сексуально активных подростков и молодых женщин, у которых при исследовании методом полимеразной цепной реакции была обнаружена ДНК ВПЧ, возбудитель спонтанно элиминировался из организма в течение 12–30 мес. [15]. Однако до настоящего времени факторы, определяющие характер и течение инфекционного процесса, полностью не изучены.

Клинические проявления ПВИ гениталий у девочек-подростков очень вариабельны. В настоящее время принято различать клиническую, субклиническую и латентную формы аногенитальной ПВИ [12, 14, 16].

Так же условно выделяют экзофитные и эндофитные формы кондилом, которые, как правило, обусловлены различными серотипами ВПЧ. Они могут сочетаться между собой либо наблюдаться изолированно [4, 9, 14].

Экзофитные формы ПВИ принято называть аногенитальными бородавками либо остроконечными кондиломами, которые считаются наиболее специфичным проявлением ВПЧ-инфекции. Остроконечные кондиломы впервые были описаны у детей в 1903 г. [9, 11].

Остроконечные кондиломы представляют собой фиброэпителиальные образования на поверхности кожи и слизистых оболочек, с тонкой ножкой, реже — широким основанием в виде одиночного узелка или множественные выросты, напоминающие цветную капусту или пегушиные гребни. Их поверхность покрыта многослойным плоским эпителием, нередко с ороговением. Наиболее частыми

очагами локализации генитальных кондилом являются места возможной мацерации: малые половые губы, влагалище, область ануса [14, 15]. В подлежащей соединительной ткани могут возникать явления воспаления, нарушения микроциркуляции и отеки, что способствует присоединению вторичной инфекции. Диагностика крупных остроконечных кондилом, как правило, затруднений не вызывает. Остроконечные кондиломы небольших размеров на шейке матки нередко можно диагностировать только при кольпоскопическом исследовании [2, 4, 11, 14, 18].

В редких случаях кондиломы, локализующиеся на наружных половых органах у детей, трансформируются в опухоль Бушке-Левенштейна с экзо- и эндофитным ростом и способностью к пенетрации в подлежащие ткани [18, 19].

Проявления ПВИ могут быть представлены также эндофитными кондиломами (плоскими, инвертирующими и атипическими) на шейке матки, которые носят название субклинических форм. Эндофитные формы ПВИ гениталий в литературе описаны как плоские кондиломы [4, 5, 18]. Плоские кондиломы располагаются в толще эпителия, и увидеть их на шейке матки невооруженным глазом можно только в случаях ассоциации с остроконечными кондиломами или при выраженном ороговении. Поэтому незаменимыми в диагностике ПВИ являются кольпоскопический и цитоморфологический методы обследования [5, 18, 19].

Латентная форма инфекции не сопровождается морфологическими изменениями в инфицированной ткани, и однако ДНК ВПЧ выявляется лишь с помощью молекулярно-биологических методов. По данным разных исследователей, частота этой формы заболевания варьирует от 11,4 до 42% среди всех форм ПВИ, и основная доля случаев самостоятельной элиминации ВПЧ из организма детей приходится на данную форму [4, 8, 16].

Методы диагностики ПВИ могут быть разделены на классические, включающие цитологический метод, гистологическое исследование биоптатов, кольпоскопию, иммуногистохимический метод и молекулярно-биологические методы, разделяющиеся на неамплификационные (Southern blot, Dot blot, гибридизация *in situ*, ПЦР) и амплификационные (Hybrid Capture) [1, 2, 16, 17].

Весьма важным является обследование больно-го на наличие сопутствующих ИППП. По данным В.В. Дубенского, генитальные бородавки в 90% случаев ассоциируются с другими урогенитальными инфекциями, наиболее часто — с урогенитальным хламидиозом [21]. По данным А.А. Кубанова, ПВИ была ассоциирована с *Gardnerella vaginalis* в 39,5% наблюдений, с *Candida albicans* — в 18,3%, с вирусом простого герпеса человека типов 1 и 2 — в 11,7%, с *Mycoplasma hominis* — в 14,%, с *C. trachomatis* — в 6,1%, с *Mycoplasma genitalium* — в 2,6%, с *N. gonorrhoeae* — в 2,6% наблюдений.

Остроконечные кондиломы имеют характерную кольпоскопическую картину. Поражение представляет собой белесые эпителиальные образования с пальцеобразными выростами, придающими образованию неправильную форму. Наиболее важным диагностическим критерием служит наличие правильной капиллярной сети в выростах, которая выявляется после обработки места поражения 3%-ным раствором уксусной кислоты [1, 8, 16].

Кольпоскопия рассматривается как наиболее чувствительный клинический метод для определения субклинической формы ПВИ. По данным S. Lanham, при субклинической форме ПВИ шейки матки атипическая зона трансформации характеризуется определенными чертами, такими как ацетобелые поражения, мозаицизм, пунктация или лейкоплакия [16]. Одним из признаков плоских кондилом можно считать неравномерное поглощение йодного раствора Люголя эпителием слизистой оболочки шейки матки, что отличает его от атипического эпителия, не содержащего гликоген [16, 23].

Критерием остроконечных или плоских кондилом при цитологическом исследовании шейечных мазков является наличие в них койлоцитов (клеток с обширной зоной просветления вокруг ядра) и дискератоцитов (клеток с увеличенным темным пикнотическим ядром из поверхностных ороговевающих слоев многослойного плоского эпителия). Эти критерии позволяют диагностировать клиническую и субклиническую формы инфекции [1, 4, 8, 16, 23]. Наиболее информативным для оценки цитологического мазка является окрашивание по Папаниколау (Пап-мазки) [8, 23].

При скрининговом исследовании Е.М. Stafford и соавт. у 7,8% молодых женщин (средний возраст 21,7 года) в Пап-мазках выявили аномалии, которые коррелировали с ВПЧ-инфекцией, преимущественно вызванной вирусами средней и высокой степени онкогенного риска [24]. S. Mount, J. Papillo при проведении цитологического исследования с использованием окраски по Папаниколау у девочек в возрасте от 10 до 19 лет в 16,4% наблюдал и начинающиеся клеточные изменения, в 9,75% — атипичный плоскоклеточный эпителий неопределенного значения, в 3,77% — плоскоклеточное интраэпителиальное повреждение и в 0,06% — атипичные glandулярные клетки неопределенного значения [25].

Среди большого многообразия гибридационных методов анализа ДНК наиболее широко в лабораторной диагностике используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). В последние годы для детекции и типирования ВПЧ активно применяется метод ПЦР в режиме реального времени, позволяющий определить физический статус вируса, что необходимо знать для прогноза течения ПВИ и определения тактики ведения пациенток с данной патологией [17, 24].

Литература

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 581–587.
2. Beutner KR. Human papilloma virus infection of the vulva. *Seminars in Dermatology* 1996; 15: 2–7.
3. Favre M. Structural polypeptides of rabbit, bovine, and human papillomaviruses. *J Virol* 1975; 15: 1239–1247.
4. Beutner K.R., Tyring S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997; 102: 9–15.
5. Herrington C.S., Evans M.F., Charnock F.M., Gray W., McGee J. HPV testing in patients with low grade cervical cytological abnormalities: a follow up study. *J Clin Pathol* 1996; 49: 493–496.
6. Соколовский Е.В., Игнатовский А.В. Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции. *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.*, 2005; 4: 27–30.
7. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2006–2007 гг. Статистические материалы. М., 2008.
8. В.И. Киселев, О.И. Киселев. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы. *Цитокины и воспаление*, 2003; 2: 4; 31–38.
9. Alani R.M., Munger K. Human papillomaviruses and associated malignancies. *J Clin Oncol* 1998; 16: 330–337.
10. Bonnez W., Reichman R.C., Herrington C.S., Evans M.F., Charnock F.M., Gray W., McGee J. Papillomaviruses. *Principles and Practice of Infectious Diseases* 1990; 1387–1400.
11. Ferenczy A., Mitao M., Nagai N. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med* 1985; 313: 784–788.
12. Koutsky L.A., Kiviat N.B. Genital human papillomavirus. *Sexually transmitted diseases* 1999; 347–359.
13. Rimell F.L., Shoemaker D.L., Pou A.M. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors. *Laryngoscope* 1997; 107: 915–918.
14. Obalek S., Jablonska S. Anogenital warts in children. *Clin Dermatol* 1997; 15: 369–376.
15. Moscicki A.B. Genital HPV infections in children and adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 675–697.
16. Lanham S., Herbert A., Basarab A., Watt P. Detection of cervical infections in colposcopy clinic patients. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2946–2950.
17. Kleter B., Doorn van L. J., Schrauwen L., Molijn A., Sastrowijoto S., TerScheget J., Lindeman J., Ter Harmsel B., Burger M., Quint W. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2508–2517.
18. Vanhootehem O., Muller G., de la Brassinne M. Anogenital condylomata in the children. *Rev Med Liege* 2007; 62: 151–154.
19. Sinclair K.A., Woods C.R., Kirse D.J., Sinal S.H. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics* 2005; 116: 815–825.
20. Syrjonen S., Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 259–274.
21. Дубенский В.В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции и методы лечения. *Рос. журн. кож. и венер. болезней*, 2001; 1: 51–56.
22. Асламазян Л.К., Мазитова Л.П. Современные особенности течения и лечения папилломавирусной инфекции у детей. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 2006; 6: 69–72.
23. Коломеец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруксаева О.Н. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции. *Вопр. онкол.*, 2002; 1: 43–46.
24. Stafford EM, Stewart RS Jr, Teague GR, Gomez RR, Crothers BA, Michel TJ, Patience TH, Moore DC. Detection of human papillomavirus in cervical biopsies of summer camp ROTC cadets with abnormal papanicolaou smears. *J. Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; 3: 119–124.
25. Mount SL, Papillo JL. A study of 10,296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in northern New England. *Pediatrics* 1999; 3: 539–545.

Поступила в редакцию 18.01.2008

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ ФОРМ СИФИЛИСА

А.Е. ГУЩИН², Н.В. ФРИГО¹, Л.А. ДУДАРЕВА³, Л.М. ТОПОРОВСКИЙ³, С.В. РОТАНОВ¹

Prospects of applying the polymerase chain reaction in patients with early forms of syphilis

A.YE. GUSHCHIN, N.V. FRIGO, L.A. DUDAREVA, L.M. TOPOROVSKY, S.V. ROGANOV

¹ ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий».

² ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва.

³ Городская клиническая больница № 14 имени В.Г. Короленко Департамента здравоохранения Москвы.

При обследовании 101 пациента с ранними формами сифилиса и 118 пациентов с кожными высыпаниями на гениталиях и слизистой оболочке полости рта несифилитической природы было проведено сравнительное исследование клинической эффективности определения *T. pallidum* методами ТПМ (ТПМ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием набора реагентов «Амплисенс® *Treponema pallidum*».

Отмечено совпадение результатов применения обоих методов исследования в 68% случаев (55% — при обнаружении *T. pallidum* и 13% — при ее отсутствии). В 33% случаев установлено несовпадение результатов ТПМ и ПЦР; при этом в 28% случаев наличие ДНК бледной трепонемы было определено методом ПЦР при отрицательных результатах ТПМ. В 5% случаев имела место гипердиагностика *T. pallidum* методом ТПМ, что подтверждено результатами идентификации ДНК методом секвенирования и обнаружением трепонем других видов (*T. putidum* и *T. refringens*).

Клиническая чувствительность ПЦР при диагностике первичного и вторичного сифилиса составила 83,8±3,7% (ТПМ — 55,6±3,0%, $p < 0,001$). Проведенные исследования позволили расценить специфичность метода ПЦР при обследовании больных первичным и вторичным сифилисом как 100%.

Ключевые слова: сифилис, лабораторная диагностика, полимеразная цепная реакция, темнопольная микроскопия.

In the course of a study of 101 patients with early forms of syphilis and 118 patients with non-syphilitic skin eruptions on genitals and mucous coat of the oral cavity, a comparative assessment was made for clinical efficacy of determining *T. pallidum* by the dark-field microscopy (DFM) and polymerase chain reaction (PCR) methods using the Amplisens® *Treponema pallidum* set of agents.

The results of both study methods were similar in 68% of cases (55% when *T. pallidum* was discovered and 13% when it was absent). DFM and PCR results did not match in 33% of cases while the presence of pale treponema's DNA was discovered using the PCR method in 28% of cases when DFM produced a negative result. There was a *T. pallidum* overdiagnosis in 5% of cases when the DFM method was used, which was confirmed by the results of DNA identification by the sequence analysis and detection of treponemae belonging to other species (*T. putidum* and *T. refringens*).

The PCR clinical sensitivity for diagnostics of primary and secondary syphilis was 83.8±3.7% (that of DFM was 55.6±3.0%, $p < 0.001$). These studies enabled us to make a conclusion that the specificity of the PCR method in the course of examining patients with primary and secondary syphilis was 100%.

Key words: syphilis, laboratory diagnostics, polymerase chain reaction, dark-field microscopy.

Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы отечественной и зарубежной сифилидологии, проблема диагностики ранних форм сифилитической инфекции (первичного, вторичного, раннего скрытого сифилиса) остается по-прежнему актуальной. Это определяется эпидемиологическими особенностями распространения инфекции при ранних формах сифилиса: высокой контагиозностью специфических проявлений на коже и слизистых оболочках больных, опасностью заражения половых партнеров, возможностью развития врожденного сифилиса. В связи с несвоевременным установлением диагноза на ранних стадиях инфекции отмечается рост заболеваемости поздними формами сифилиса, нейросифилисом.

Прямые методы диагностики занимают важное место в диагностике сифилитической инфекции, в особенности в период «серологического окна» при первичном сифилисе. Классическим прямым методом диагностики ранних форм сифилиса является темнопольная микроскопия (ТПМ). Клиническая чувствительность и специфичность ТПМ на ранних стадиях сифилитической инфекции составляет 79–97 и 77–100% соответственно [1–3]. Достоинством ТПМ является то, что это прямой лабораторный тест, доказывающий наличие сифилитической инфекции. Недостатками данного метода считаются его относительно низкая аналитическая чувствительность (предел детекции 10^5 клеток/мл), необходимость наличия подвижных микроорганизмов, трудность дифференциации патогенных трепонем и трепонем-сапрофитов, опасность заражения работников лаборатории при работе с клиническим материа-

лом и зависимость результатов от квалификации врача-лаборанта [4, 5].

С целью решения вышеуказанных проблем создаются новые прямые методы диагностики. Наиболее перспективным из них является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Необходимость разработки вариантов ПЦР для диагностики сифилиса была обусловлена недостаточной чувствительностью стандартных тестов (ТПМ, серологические методы) при раннем скрытом, врожденном сифилисе, нейросифилисе и наличием ложноположительных результатов серологических реакций. Ранее предполагалось, что бактериемия при сифилисе наблюдается начиная с инкубационного периода сифилиса и заканчивая вторичным. А. Margin и соавт., исследовав сыворотку крови методом ПЦР на разных стадиях сифилиса, утверждают, что бактериемия может наблюдаться на разных стадиях сифилиса [6]. Развитие высокочувствительного метода ПЦР, позволяющего определять единичные последовательности специфической ДНК, оценивается как весьма перспективное [7–15].

При исследовании разнообразного клинического материала от больных сифилисом наибольшая концентрация возбудителя была обнаружена в райц-серуме сифилидов на ранних стадиях заболевания. Образцы отделяемого эрозивно-язвенных высыпаний при сифилисе обычно содержат от $2,2 \cdot 10^4$ до $5,7 \cdot 10^6$ микроорганизмов [4]. Последнее обстоятельство подтверждает наличие объективных условий для существования возможности расхождения результатов ТПМ и ПЦР, когда при отрицательных данных исследования клинических образцов методом ТПМ могут наблюдаться положительные результаты ПЦР за счет более высокой аналитической чувствительности последнего метода.

По данным Н. Palmer и соавт., чувствительность и специфичность ПЦР при исследовании райц-серума сифилидов составляет 91–95 и 95–97% соответственно [3]. Обнаружение *T. pallidum* с помощью ПЦР значительно облегчается выраженным генетическим консерватизмом возбудителя сифилиса и практическим отсутствием рекомбинаций даже между подвидами [4, 16, 17].

К. Wichet и соавт. использовали ПЦР и реакцию иммобилизации бледных трепонем (РИТ) для диагностики персистенции *T. pallidum* в организме и отметили корреляцию результатов, полученных с помощью обоих методов диагностики [18]. По данным зарубежных авторов, чувствительность ПЦР сопоставима с чувствительностью РИТ и более высокая по сравнению с ТПМ [12, 19, 20].

В середине 90-х годов XX века появились первые публикации о новой модификации ПЦР — ПЦР в реальном времени (РТ-ПЦР). Преимуществом данной модификации является снижение временных затрат на проведение теста и риска контаминации, так как при постановке реакции учет полученных результатов происходит автоматически по уровню

свечения флюорохромных меток, в связи с чем появляется возможность качественной и количественной оценки результатов теста [21]. А. Коек и соавт. рекомендовали использовать РТ-ПЦР как быстрый высокочувствительный и высокоспецифичный метод (94–100%) для рутинной диагностики первично-го сифилиса [22].

Приведенные данные показывают, что ПЦР благодаря своим преимуществам имеет широкую перспективу для внедрения в диагностику инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и в частности, сифилиса. Чувствительность метода во многом зависит от клинического материала, подлежащего исследованию (кровь, спинномозговая жидкость, райц-серум сифилидов и др.). Наибольшая чувствительность достигается при исследовании отделяемого сифилидов ввиду большей концентрации возбудителя в материале. Чувствительность метода ПЦР при изучении райц-серума сифилидов при первичном сифилисе составляет 94,7–98,6%, при вторичном 80–98,6%. Корреляция результатов серологических тестов и ПЦР при ранних формах сифилиса достигает 95% [3, 23–25]. Специфичность метода во многом обусловлена правильным выбором мишени для амплификации, при этом наиболее специфичными, по данным литературы, являются гены *47кД*, *polA*, а также гены 16S рибосомальной РНК *T. pallidum* [1, 4, 6, 19, 25–33]. Выявляя в исследуемом материале фрагмент ДНК или РНК, характерный только для данного возбудителя, ПЦР-диагностикумы в отличие от иммунологических тест-систем исключают проблемы, связанные с перекрестно-реагирующими антигенами, тем самым обеспечивая высокую, практически абсолютную специфичность исследования.

Мультиплексная ПЦР (М-ПЦР) позволяет в биологической пробе одновременно определять наличие возбудителей нескольких заболеваний, что обеспечивает проведение дифференциальной диагностики по результатам исследований. К. Orle и соавт. использовали М-ПЦР с колориметрической детекцией для одновременной амплификации ДНК *Haemophilus ducreyi*, *T. pallidum* и вируса простого герпеса (ВПГ) типов 1 и 2 [23]. Результат считался положительным, если данные М-ПЦР и подтверждающей ПЦР совпадали. Достигнутая чувствительность М-ПЦР для ВПГ, *H. ducreyi* и *T. pallidum* составила 100, 98,4, и 91% соответственно. Полученные результаты показали, что М-ПЦР более чувствительна, чем стандартные диагностические тесты для обнаружения ВПГ, *H. ducreyi* и *T. pallidum* в материале соскобов с генитальных эрозивно-язвенных высыпаний. Преимущество М-ПЦР в сравнении с традиционными методами исследования показано и другими авторами [24, 34, 35]. Учитывая, что ВПГ, *H. ducreyi* и *T. pallidum* являются наиболее частыми этиологическими агентами возникновения генитальных язв, использование М-ПЦР позволяет с большей эффективностью определять их одновременно в одной пробе.

Перспективным представляется использование ПЦР для верификации биологических ложноположительных серологических реакций и латентного сифилиса [31, 36, 37]. Большое значение изучение данного вопроса имеет у больных с ВИЧ-инфекцией, диагностика сифилиса у которых затруднена [38, 39]. А. Kouznetsov, J. Prinz исследовали методом ПЦР пунктат из паховых лимфоузлов у 3 пациентов с подозрением на вторичный и скрытый сифилис и сопутствующей ВИЧ-инфекцией, при этом был получен положительный результат. Авторы рекомендовали проведение данной процедуры у ВИЧ-инфицированных с подозрением на сифилис при наличии противоречивых результатов серологических реакций [40].

Высокая чувствительности и эффективность метода ПЦР в клинической практике показана в работах отечественных исследователей [9, 41].

Вместе с тем многие аспекты применения ПЦР при сифилисе остаются недостаточно изученными: до сих пор в России не проводилась сравнительная оценка чувствительности и специфичности ПЦР и классических методов прямой диагностики сифилиса, недостаточно изучена эффективность метода при эпидемиологически значимых ранних формах сифилиса. Всё это делает данные направления работы чрезвычайно актуальными.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная клиническая оценка эффективности использования ПЦР и ТПМ у пациентов с ранними формами сифилиса.

Материал и методы

Обследован 101 пациент с ранними формами сифилиса, в том числе 73 мужчины и 28 женщин в возрасте от 15 до 75 лет (средний возраст 28,9 года).

Диагноз первичного сифилиса установлен у 19 (18,8%) больных (у 14 мужчин и 5 женщин в возрасте от 15 до 52 лет); диагноз вторичного сифилиса — у 82 (81,2%) больных (у 58 мужчин и 24 женщин в возрасте от 15 до 75 лет). Сопутствующая патология (заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, болезни половой сферы, дерматозы) выявлена у 51 пациента. Сопутствующие, в том числе сочетанные ИППП (гонорея, трихомоноз, уrogenитальный хламидиоз, ВИЧ-инфекция, бактериальный вагиноз, негонококковый уретрит) были обнаружены у 14 больных. Клиническим материалом для проведения ПЦР и ТПМ служил райц-серум сифилидов, полученный с одних и тех же элементов. Группу контроля составили 118 пациентов с высыпаниями несифилитической этиологии на гениталиях и в полости рта.

Для получения сравнительных данных использовали стандартный метод ТПМ и метод ПЦР. Для выявления ДНК *T. pallidum* методом ПЦР использовали диагностикум «Амплисенс® *Treponema pallidum*» производства ФГУН «Центральный НИИ

эпидемиологии Роспотребнадзора» (№ государственной регистрации ЛС-000916 от 18.11.2005 г.). В качестве мишени для амплификации в данной тест-системе применен фрагмент гена поверхностного антигена бледной трепонемы *tpp47* (PCR *tpp47*), который отсутствует у других видов рода *Treponema*.

В случае несовпадения результатов ПЦР и ТПМ проводили дополнительное тестирование образцов с помощью некоммерческой ПЦР-тест-системы, разработанной ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» с праймерами к 16S-рибосомальному гену микроорганизмов рода *Treponema* и последующей обратной транскрипцией, позволяющей на основе полученной РНК выявлять ДНК бледной трепонемы (PCR-16S-DNA). Входящие в состав тест-системы олигонуклеотидные праймеры позволяли амплифицировать фрагмент ДНК не только бледной трепонемы, но и других видов трепонем. В этой связи для видовой идентификации выявленных микроорганизмов определяли нуклеотидные последовательности фрагментов ДНК, амплифицированных в ходе выполнения PCR-16S-DNA. Для этого был использован метод секвенирования, который осуществляли на секвенаторе Gene Analyzer ABI Prizm 3100 производства Applied Biosystem с использованием реагентов согласно прилагаемому протоколу. Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения BLAST и международной базы данных генетической информации GenBank, что позволяло установить вид микроорганизма.

В целях установления причин несовпадения результатов ПЦР и ТПМ проводилась также дифференциация сифилитической и герпетической этиологии эрозивно-язвенных высыпаний в области гениталий. Для этого образцы райц-серума одновременно исследовали на предмет выявления ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2. Данное исследование осуществляли с помощью ПЦР-диагностикума «Амплисенс® HSV1/2» производства ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора».

Серологические исследования. Для обследования больных сифилисом с целью установления диагноза использовались стандартные серологические методы диагностики, регламентированные приказом № 87 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» от 26.03.2001 г.: реакция микропреципитации (РМП, тест-система производитель), реакция связывания комплемента (РСК, тест-система, производитель), иммуноферментный анализ (ИФА, тест-система, производитель), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА, тест-система, производитель), реакция иммунофлюоресценции с абсорбцией (РИФАбс, тест-система, производитель). Для постановления РИФАбс, кроме того, использовали трепонемный антиген, полученный из экстракта яичка кролика с 7-суточным орхитом (штамм Никольс).

Методы статистики. При анализе полученных данных рассчитывали средние значения показателей (M) с определением ошибки (m) и среднее квадратическое отклонение (σ). Статистический анализ проведен с помощью коммерческих пакетов программ Excel (Microsoft Office 2000) с использованием t -критерия Стьюдента и метода альтернативного варьирования.

Результаты и обсуждение

Для удобства сопоставления результатов исследования клинических образцов, полученных от больных сифилисом, на присутствие бледной трепонемы методами ТПМ и ПЦР все больные были разделены на четыре группы: А, В, С, D (табл. 1.)

Как следует из табл. 1, у 55 пациентов (группа А, больные первичным и вторичным сифилисом) возбудитель сифилиса обнаруживался как с помощью ТПМ, так и методом *PCR-tpp47*. У 13 пациентов (группа D, больные вторичным сифилисом) бледная трепонема не обнаруживалась ни методом ТПМ, ни методом *PCR-tpp47*. Таким образом, совпадающие результаты обоих методов прямого выявления бледной трепонемы (ТПМ и ПЦР) были получены у 68 (67%) обследованных пациентов. В обеих группах (А и D) результаты трепонемных и нетрепонемных серологических тестов были положительными.

У 28 пациентов (группа В, больные первичным и вторичным сифилисом) в райо-серуме сифилидов методом *PCR-tpp47* обнаруживалась ДНК бледной трепонемы, а ТПМ давала отрицательный результат. У 5 больных (группа С, 2 больных с диагнозом первичного сифилиса и 3 больных с диагнозом вторичного сифилиса) бледная трепонема выявлялась методом ТПМ, а ПЦР давала отрицательный результат.

Таким образом, несовпадение результатов прямого выявления бледной трепонемы методами ТПМ и *PCR-tpp47* было установлено у 33 (33%) пациентов.

Для выяснения причин расхождения результатов между *PCR-tpp47* и ТПМ и подтверждения обнаружения бледной трепонемы в исследуемом клиническом материале у 33 пациентов (группы В и С) было проведено дополнительное исследование образцов на наличие 16S-рибосомального гена трепонем. Кроме этого, с целью видовой идентификации микроорганизма был проведен анализ нуклеотидной последовательности амплифицированных фрагментов 16S-рибосомального гена методом секвенирования. Такой анализ в последние годы стал основным в создании современной таксономической классификации микроорганизмов. Полученные данные представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, во всех клинических образцах, полученных от 28 больных сифилисом, у которых бледная трепонема не обнаруживалась

Таблица 1

Результаты сравнительного изучения образцов клинического материала от пациентов с диагнозом первичного и вторичного сифилиса методами ТПМ и *PCR-tpp47*

Группа	Результаты обнаружения <i>T. pallidum</i>	Больные первичным сифилисом	Больные вторичным сифилисом	Всего
А	Обнаружена методами ТПМ и <i>PCR-tpp47</i>	13	42	55
В	Обнаружена только методом <i>PCR-tpp47</i>	4	24	28
С	Обнаружена только методом ТПМ	2	3	5
Д	Не обнаружена обоими методами	0	13	13
Общее число пациентов, обследованных методами ТПМ и <i>PCR-tpp47</i>		19	82	101

Таблица 2

Результаты проведения *PCR-16SrDNA* и секвенирования ДНК микроорганизмов в клинических образцах больных сифилисом с несовпадающими данными ТПМ и *PCR-tpp47*

Группа	Число образцов	<i>PCR-tpp47</i>	<i>PCR-16SrDNA</i>	Секвенирование
В	28	28	Обнаружена <i>Treponema</i>	Обнаружена <i>T. pallidum</i>
С	2	0	Обнаружена <i>Treponema</i>	Обнаружена <i>T. putidum</i>
С	3	0	Обнаружена <i>Treponema</i>	Обнаружена <i>T. refringens</i>

методом ТПМ, но выявлялась ДНК бледной трепонемы методом *PCR-tpp47* (группа В), было подтверждено наличие ДНК микроорганизмов рода *Treponema*. Анализ нуклеотидных последовательностей ДНК обнаруженного микроорганизма, проведенный методом секвенирования, подтвердил его принадлежность к виду *T.pallidum*. Возможными причинами расхождения результатов исследования образцов райц-серума сифилидов от этих пациентов методами ТПМ и *PCR-tpp47* следует считать: более высокую аналитическую чувствительность метода ПЦР; влияние на результаты ТПМ применения системных и местных антибактериальных и антисептических препаратов, снижающих эффективность обнаружения бледной трепонемы; наличие сопутствующей инфекции (в особенности герпетической).

Во всех 5 образцах пациентов группы С, у которых метод ТПМ давал положительный результат, а результаты ПЦР-исследования оказались отрицательными, методом *PCR-16SrDNA* было подтверждено наличие в клиническом материале трепонем. Вместе с тем метод секвенирования позволил отнести эти трепонемы к другим видам: *T. putidum* (у 2 пациентов) и *T. refringens* (у 3 обследованных), однако это могло быть следствием диагностических ошибок, допущенных врачами лабораторий при проведении ТПМ. Эта группа была представлена двумя пациентами с диагнозом первичного сифилиса и тремя пациентами с диагнозом вторичного сифилиса. При этом если у больных вторичным сифилисом клинические данные подтверждались результатами серологического обследования на сифилис, то у пациентов с первичным сифилисом результаты как трепонемных, так и нетрепонемных серологических тестов были отрицательными, а диагноз был установлен только на основании клинических данных и положительных результатов ТПМ. Данные ПЦР и последующего секвенирования выделенных ДНК возбудителя подтвердили наличие в клинических образцах этих пациентов *T. refringens*, а не *T. pallidum*. Кроме того, именно у этих двух пациентов из всех обследованных лиц в материале соскобов с высыпаний на коже была обнаружена ДНК ВПГ-2. Возможно, на фоне клинической картины, характерной для сифилиса, мнение специалиста, проводившего микроскопию, о видовой принадлежности наблюдаемых спирохет склонилось в пользу *T. pallidum*, в то время как причиной эрозивно-язвенных поражений гениталий являлся ВПГ-2. Полученные результаты позволяют считать, что пациентам с наличием эрозивно-язвенных проявлений, вызванных ВПГ-2 и колонизированных сапрофитными трепонемами, диагноз первичного сифилиса на основе результатов ТПМ был поставлен ошибочно, т.е. имела место гипердиагностика первичного сифилиса методом ТПМ.

С учетом результатов исследования проведена окончательная оценка диагностической значимос-

ти ПЦР в сравнении с ТПМ у больных с манифестными проявлениями при ранних формах сифилитической инфекции (99 больных сифилисом). При этом чувствительность ПЦР у больных первичным сифилисом составила 100% (чувствительность ТПМ — $76,5 \pm 10,6\%$, $p < 0,05$), при вторичном сифилисе — $80,5 \pm 4,4\%$ (ТПМ — $51,2 \pm 5,6\%$, $p < 0,001$). Общая чувствительность метода ПЦР при диагностике первичного и вторичного сифилиса — $83,8 \pm 3,7\%$ (ТПМ — $55,6 \pm 3,0\%$, $p < 0,001$). Общее количество случаев гипердиагностики сифилиса методом ТПМ составило 5% (5 человек из 101).

Изучение специфичности метода ПЦР при диагностике сифилиса, проведенное у 118 пациентов группы контроля, позволило подтвердить высокую специфичность метода. При этом результаты ПЦР оказались отрицательными у 116 пациентов и положительными у 2 женщин, у которых клинический материал был получен из цервикального канала, а клинические проявления сифилиса на момент обследования отсутствовали. При динамическом наблюдении за данными пациентками была отмечена позитивация серологических реакций на сифилис и развились клинические признаки сифилиса. Возможно, в момент обследования клинические проявления инфекции у этих пациенток локализовались в области шейки матки и не были замечены при обследовании. Проведенные исследования позволили расценить специфичность метода ПЦР при диагностике сифилиса как 100%.

Таким образом, проведенное исследование показало, что результаты метода ПЦР при обследовании лиц с подозрением на сифилис позволяют более объективно по сравнению с микроскопическим методом оценивать как наличие, так и отсутствие возбудителя в исследуемом материале, обеспечивая точность поставленного диагноза. Оснащенность современных диагностических лабораторий оборудованием для проведения ПЦР-исследований и наличие зарегистрированных коммерческих диагностикомов позволяют ставить вопрос о целесообразности включения данного метода в алгоритм лабораторного обследования лиц с подозрением на первичный и вторичный сифилис. В связи с этим следует считать целесообразным применять метод ПЦР как дополнительный:

- при подозрении на первичный сифилис, в особенности в период «серологического окна», когда ошибка метода ТПМ особенно значима. В этот период целесообразно провести параллельное исследование мазков на наличие *H. simplex*;
- у больных вторичным сифилисом при скудной клинической симптоматике и неясных результатах серологических методов исследования;
- при применении пациентами местных и системных антибактериальных средств накануне обращения к врачу.

Литература

1. Родионова Е.Н. Выявление ДНК и РНК *T. pallidum* в клиническом материале у пациентов с различными стадиями сифилиса. Е.Н. Родионова, А.Е. Гушин, Г.А. Шипулин, Н.А. Хлудова, Л.М. Топоровский, Ю.А. Николенко, В.С. Тома, Л.А. Дударева, В.В. Покровский. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2003; 3: 43—50.
2. Глазко И.И. Современные подходы к молекулярной диагностике сифилиса. И.И. Глазко, Г.А. Дмитриев. Венеролог 2006; 10: 36—42.
3. Palmer H.M. Use of PCR in the diagnosis of early syphilis in the United Kingdom / H.M. Palmer, S.P. Higgins, A.J. Herring, M.A. Kingston // Sex Transm Infect 2003. 79:479—483.
4. Liu H, Rodes B., Chen C.-Y., Steiner B. New Tests for Syphilis: Rational Design of a PCR Method for Detection of *Treponema pallidum* in Clinical Specimens Using Unique Regions of the DNA Polymerase I Gene. J. Clin. Microbiol., 2001; 39: 1941—1946.
5. JethwaHitendra S. Comparison of Molecular and Microscopic Techniques for Detection of *Treponema pallidum* in Genital Ulcers. H.S. Jethwa, J.L. Schmitz, G. Dallabetta et al. J. Clin Microbiol 1995; 33: 1: 180—183.
6. Marfin A.A. Amplification of the DNA polymerase I gene of *Treponema pallidum* from whole blood of persons with syphilis. A.A. Marfin, H. Liu, M.Y. Sutton et al. Diagn Microbiol Infect Dis, 2001; 404: 163—166.
7. Дмитриев Г. А. Современные методы лабораторной диагностики сифилиса. Ч. 1. Г.А. Дмитриев, Е.Е. Брагина. Вестн. дерматол. и венерол. 1996; 2: 29—33.
8. Дмитриев Г. А. Современные методы лабораторной диагностики сифилиса. Ч. 2. Г.А. Дмитриев, Е.Е. Брагина. Вестн. дерматол. и венерол. 1996; 3: 33-38.
9. Лосева О.К. Эпидемиология. Клиника, диагностика и лечение сифилиса / О.К. Лосева, А.Н. Ловенецкий. Рук-во для врачей. М., 2000; 80 с.
10. Гушин А.Е. Возможности и перспективы метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в диагностике ранних форм сифилиса. А.Е. Гушин, Э.А. Баткаев, Л.М. Топоровский, И.Ю. Чухриенко, Л.А. Дударева. Вестн. последиплом. мед. образования. 2005; 1: 65.
11. Larsen S.A. Congenital syphilis: past, present, and future. S.A. Larsen, P.N. Zenker. Clin Microbiol Newsl 1990; 12: 181—182.
12. Sanchez P.J. Evaluation of molecular methodologies and rabbit infectivity testing for the diagnosis of congenital syphilis and neonatal central nervous system invasion by *Treponema pallidum* / P.J. Sanchez, G.D. Wendel, E. Grimpel et al. J Infect Dis 1993; 167: 148—157.
13. Keenan G.F. Polymerase chain reaction as a diagnostic tool. Adolesc Med 1998; 9: 1: 35—43.
14. Pietravalle M. Diagnostic relevance of polymerase chain reaction technology for *T. pallidum* in subjects with syphilis in different phases of infection / M. Pietravalle, F. Pimpinelli, A. Maini et al. News Microbiol 1999; 22: 2: 99—104.
15. Wicher K. *Treponema pallidum* subsp. pertenue displays pathogenic properties different from those of *T. pallidum* subsp. *pallidum* / K. Wicher, V. Wicher, F. Abbruscato, R.E. Baughn. Infect Immun 2000; 68: 6: 3219—3225.
16. Radolf J.D. PCR detection of *Treponema pallidum* // Diagnostic molecular microbiology: principles and applications. J.D. Radolf, D.H. Persing et al. Washington: D.C. 1993; 224—229.
17. Wicher V. The time-dependent clearance of virulent *Treponema pallidum* in susceptible and resistant strains of guinea pigs is significantly different. V. Wicher, K. Wicher, F. Abbruscato et al. Clin. Immunol 1999; 91: 1: 77—83.
18. Wicher K. Identification of persistent infection in experimental syphilis by PCR. K. Wicher, F. Abbruscato, V. Wicher et al. Infect Immun 1998; 66: 6: 2509—2513.
19. Centurion-Lara A. Detection of *Treponema pallidum* by a sensitive reverse transcriptase PCR. A. Centurion-Lara, C. Castro, J.M. Shaffer et al. J Clin Microbiol 1997; 35: 6: 1348—1352.
20. Zochling N. Molecular detection of *Treponema pallidum* in secondary and tertiary syphilis. N. Zochling, E.M. Schlupepen, H.P. Soyer et al. // Br J Dermatol 1997; 136: 5: 683—686.
21. Heid C.A. Real time quantitative PCR. C.A. Heid, J. Stevens, K.J. Livak, P.M. Williams. Genome Res 1996; 6: 10: 986—994.
22. Koek A.G. Specific and sensitive diagnosis of syphilis using a real-time PCR for *Treponema pallidum*. A.G. Koek, S.M. Bruisten, M. Dierdorp et al. Clin Microbiol Infect. 2006; 12: 12: 1233—1236.
23. Orle K.A. Simultaneous PCR detection of *Haemophilus ducrei*, *Treponema pallidum*, and *Herpes simplex virus* types 1 and 2 from genital ulcers. K.A. Orle, C.A. Gates, D.H. Martin et al. J Clin Microbiol 1996; 34: 1: 49—54.
24. Bruisten S.M. Diagnosing genital ulcer disease in a clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, the Netherlands / S.M. Bruisten, I. Cairo, A. Pijl et al. J Clin Microbiol 2001; 39: 2: 601—605.
25. Leslie D.E. Development of a real-time PCR assay to detect *Treponema pallidum* in clinical specimens and assessment of the assay's performance by comparison with serological testing. D.E. Leslie, F. Azzato, T. Karapanagiotidis et al. J Clin Microbiol. 2007; 45: 1: 93—96.
26. Петухова И.И. Возможности полимеразной цепной реакции в детекции бледной трепонеми у больных сифилисом: Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2002; 18 с.
27. Гушин А.Е. Выявление ДНК и РНК *Tr. pallidum* в плазме крови при различных стадиях сифилиса / А.Е. Гушин, Е.Н. Родионова, Г.А. Шипулин, Л.М. Топоровский, Ю.А. Николенко, Л.А. Дударева. Вестн. последиплом. мед. образования. 2003; 2: 53.
28. Sato T. Restriction fragment length polymorphism analysis of 16S ribosomal RNA genes amplified by polymerase chain reaction for rapid identification of cultivable oral treponemes. T. Sato, H.K. Kuramitsu. Oral Microbiol Immunol 1999; 14: 117—121.
29. Burstain J.M. Sensitive Detection of *Treponema pallidum* by Using the Polymerase Chain Reaction. J.M. Burst, E. Grimpel, S. Lukehart et al. J Clin Microbiol 1991; 29: 1: 62—69.
30. Артемьев М.И. ПЦР-детекция *Treponema pallidum* в клинических материалах М.И. Артемьев, Н.А. Федоров, В.А. Максимов и др. Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний. М., 1998; 40.
31. Шахматов Д.А. Полимеразная цепная реакция в диагностике сифилиса / Д.А. Шахматов, П.В. Кузнецов, В.Н. Киншт. Консилиум 1999; 3: 28—30.
32. Sutton M.Y. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* in an Arizona County with increasing syphilis morbidity: use of specimens from ulcers and blood. M.Y. Sutton, H. Liu, B. Steiner, A. Pillay et al. J Infect Dis 2001; 183: 11: 1601—1606.
33. Orton S.L. Prevalence of circulating *Treponema pallidum* DNA and RNA in blood donors with confirmed-positive syphilis tests. S.L. Orton, H. Liu, R.Y. Dodd, E. Williams Transfusion 2002; 42: 94—99.
34. Mertz K.J. An investigation of genital ulcers in Jackson, Mississippi, with use of a multiplex polymerase chain reaction assay: high prevalence of chancroid and human immunodeficiency virus infection. K.J. Mertz, J.B. Weiss, R.M. Webb et al. J Infect Dis 1998; 178: 1060—1066.
35. Behets F.M. Chancroid, primary syphilis, genital herpes, and lymphogranuloma venereum in Antananarivo, Madagascar / F.M. Behets, J. Andriamiadana, D. Randnanaolo et al. J Infect Dis 1999; 180: 4: 1382—5
36. Никулин Н.К. Применение ПЦР в диагностике сифилиса. Н.К. Никулин, Н.В. Фриго. Отечественная дерматовенерология 2000; Сб. науч. тр. Н. Новгород 2000; 171—172.
37. Стрельченко О.В. Информативность ПЦР при диагностике серорезистентности после лечения сифилиса: дис. канд. мед. наук. Новосибирск 2002; 101 с.
38. Прохоренков В.И. К проблеме ошибок в диагностике нейросифилиса. В.И. Прохоренков, А.Б. Гринштейн, М.В. Родиков. Дерматовенерология Сибири. Наука и практика: Тез. докл. науч.-практ. конф. Новосибирск 1997; 160—167
39. Kalichman S.C. Sexually transmitted infections among HIV seropositive men and women. S.C. Kalichman, D. Rompa, M. Cage. Sex Trans. Infect 2000; 76: 5: 50—354.
40. Kouznetsov A.V. Molecular diagnosis of syphilis: the Schaudinn-Hoffmann lymphnode biopsy. A.V. Kouznetsov, J.C. Prinz. Lancet 2002; 360: Aug. 3: 388—389.
41. Федоров Н.А. ПЦР-реакция на *Tr. pallidum*: калибровка чувствительности, способ подготовки исследуемого материала и опыт клинического применения. Н.А. Федоров, А.А. Елов, О.К. Лосева и др. Актуальные вопр. гематол. и трансфузиол. СПб., 2000; 249.

Поступила в редакцию 22.02.2008

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИМИЧЕСКОЙ МУСКУЛАТУРЫ ВЕРХНЕЙ ТРЕТИ ЛИЦА ПОСЛЕ МНОГОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ БОТУЛОТОКСИНА ТИПА А

Ф.И. ДЕВЛИКАМОВА¹, О.Р. ОРЛОВА², О.А. РАХИМУЛЛИНА³, А.А. РОГОЖИН¹

Neurophysiological characteristics of muscles of expression in the upper third part of the face after multiple administration of botulinus toxin type A

F.I. DEVLIKAMOVA¹, O.R. ORLOVA², O.A. RAKHIMULLINA³, A.A. ROGOZHIN¹

¹ Кафедра неврологии и мануальной терапии ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава».

² Кафедра нервных болезней ФППОВ ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».

³ Кафедра дерматовенерологии ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава».

В работе были изучены нейрофизиологические характеристики мимических мышц и состояние лицевого нерва в динамике после инъекций различного количества инъекций ботулотоксина. Был проведен сравнительный анализ потенциалов двигательных единиц, регистрируемых в двигательной точке круговой мышцы глаза в зависимости от клинической группы.

Ключевые слова: лицевой нерв, ботулотоксин типа А, мимика, подвижная мускулатура.

In our study, we examined neurophysiological characteristics of muscles of expression and state of the facial nerve in the dynamics after a different number of injections of botulinus toxin. We conducted a comparative assessment of potentials of motor units recorded in the motor point of the eye sphincter depending on the clinical group.

Key words: facial nerve, botulinus toxin type A, muscles of expression.

Проблема коррекции мимических морщин становится все более значимой по нескольким причинам. Первая причина — это увеличение средней продолжительности жизни человека, ведущее к возрастанию социальных запросов на внешнюю привлекательность. Сохранение молодости стало признаком успеха и требует внимания как женщин, так и мужчин. Вторая причина кроется в функции мимической мускулатуры, которая, являясь средством выражения эмоций, одновременно отражает внутренние переживания человека. В современном мире ускорение темпа жизни приводит к увеличению числа стрессовых ситуаций и нарастанию частоты психических заболеваний. По прогнозам ВОЗ и Всемирной ассоциации психиатров, к 2010 г. депрессия станет самой распространенной болезнью на планете, что опосредованно будет приводить к более раннему появлению изменений кожи лица, связанных с гиперактивностью мимической мускулатуры. В свою очередь, расслабление мимических мышц является способом преодоления тревожно-депрессивных расстройств.

Морщины лица имеют различные причины возникновения. Статические морщины возника-

ют из-за изменений, происходящих в самой коже. Динамические морщины образуются в местах постоянной мышечной гиперактивности [2]. Распространенной проблемой является наличие мимических морщин, наиболее выраженных в области лба, межбровья и вокруг глаз [3]. В настоящее время в лечении старческой атрофии кожи существуют три направления, отличающиеся друг от друга глубиной воздействия. Первый подход основан на применении средств, воздействующих на поверхностный слой кожи, второй — на поверхностный и срединный слои, третий — на глубокий слой и мимические мышцы. К третьему направлению относится терапия ботулотоксином типа А с целью устранения гиперактивности мимической мускулатуры. Способность ботулотоксина разглаживать морщины была обнаружена случайно при лечении косоглазия и блефароспазма [2]. Первое сообщение об эффективном устранении морщин в области переносицы у 16 из 17 пациентов при помощи инъекции ботулотоксина типа А относится к 1992 г. [8]. Вслед за этой пионерской статьей публикуется исследование А. Blitzer с коллегами, в котором была продемонстрирована эффективность устранения гиперфункциональных мимических морщин у лиц с дистонией лица. В исследование были включены 26 пациентов, причем 2 инъекции ботулотоксина типа А были проведены исключительно по косме-

тологическим показаниям [7]. Проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое подтвердило более высокую эффективность инъекций ботулотоксина типа А по сравнению с физиологическим раствором в устранении гиперкинетических морщин у лиц, не страдающих дистонией. В исследование вошли 11 добровольцев, которым при помощи инъекций ботулотоксина типа А устранялись морщины в области лба или «гусиные лапки» [15]. Данные работы послужили толчком к применению ботулотоксина типа А в косметологии. В последующих многочисленных публикациях подтвердилась эффективность и безопасность данного метода лечения гиперкинетических морщин.

В настоящее время известно 8 серологических подтипов ботулинического токсина: А, В, С₁, С₂, D, E, F, G. В качестве фармакологического средства применяется серотип А, одновременно являющийся и наиболее сильнодействующим.

Ботулотоксин типа А — белковая молекула, состоящая из двух полипептидных цепей массой 100 000 и 50 000 кД. Первая (тяжелая) цепь прикрепляет молекулу к мембране моторной терминали, в которую ботулотоксин попадает путем эндоцитоза, вторая цепь является ферментом — Zn-зависимой протеазой, необратимо и специфически расщепляющей SNAP 25 — белок, необходимый для экзоцитоза везикул ацетилхолина, тем самым предотвращая его высвобождение в ответ на нервные импульсы [21]. В период восстановления моторный аксон образует спрауты [5, 13, 19]. Многие из этих спраутов устанавливают новые контакты с мышечными волокнами, в которых начинают экспрессироваться ключевые синаптические белки [11, 13, 14, 22]. Несмотря на общепринятое предположение, что синаптическая передача в новых контактах является основой функционального восстановления после воздействия ботулотоксина типа А [5, 17], до сего времени не проводилось экспериментальных работ по этой теме.

Некоторые доказательства роли новых синаптических контактов в функциональном восстановлении имеются в исследовании, в котором были продемонстрированы изменения способности нервно-мышечных синапсов накапливать растворимый флюоресцентный краситель FM1-43 [9] *in vivo* в различные периоды восстановления после денервации ботулотоксином [11]. Воздействие ботулотоксина через несколько дней блокировало окрашивание FM1-43 материнской нервной терминали. Вновь сформированные спрауты были способны накапливать FM1-43, в то время как материнская терминаль все еще оставалась неразличимой. Тем не менее через 2–3 мес. после воздействия токсина материнская терминаль начинала восстанавливать способность захватывать краситель, а спрауты начинали редуцироваться. Эти результаты были расценены как доказательство ведущей роли спраутов в начальном этапе восстановления нервно-мышечной передачи,

так как они оказались единственным возможным источником секреции ацетилхолина.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные не дают полной информации о механизмах восстановления нервно-мышечной передачи, что может настораживать врачей и пациентов при использовании ботулотоксина.

Частота возникновения осложнений при использовании ботулотоксина в косметологии ниже (0,3–3%), нежели при его применении в неврологии (до 15%) [20]. Это связано с использованием в эстетической медицине более низких доз токсина и стремлением при инъекциях избегать мышц, парез которых может вызывать нежелательные явления. За время применения ботулотоксина в медицинских и косметологических целях было описано только одно осложнение с системными побочными эффектами [6]. Также не отмечалось случаев атрофии или воспаления мышц, однако появляются отдельные сообщения о возможных, хотя и чрезвычайно сомнительных, отсроченных осложнениях инъекций в виде миофасциального некроза [4]. Важно понимать, что побочные эффекты при применении ботулотоксина типа А связаны с диффузией препарата (либо в связи с применением избыточной дозы токсина, либо с нарушением техники инъекции) в близлежащие мышцы, парез которых не входит в план лечения. Они являются краткосрочными и, как правило, не требуют коррекции.

Накоплен большой клинический опыт применения ботулотоксина типа А как в косметологии, так и в лечении нервных болезней, свидетельствующий об отсутствии угрожающих жизни и здоровью осложнений. Однако число фундаментальных исследований, посвященных длительному применению ботулотоксина, чрезвычайно мало, что неизменно приводит к вопросам безопасности использования препарата, в первую очередь в косметологии, когда требуется повторять инъекции каждые 6–12 мес. Сомнения обусловлены отличиями мимических мышц от скелетной мускулатуры, а также наличием большого арсенала методов устранения морщин, не связанных с использованием потенциально токсичных препаратов.

Нами обследованы 38 пациенток, получавших многократные инъекции ботулотоксина типа А в мимические мышцы верхней трети лица. Инъекции проводились в круговую мышцу глаза, мышцу гордецов и мышцу, сморщивающую верхнюю бровь. Все пациентки были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 15 пациенток, получивших 5 и менее инъекций ботулотоксина, во 2-ю — 12 пациенток, получивших от 6 до 10 инъекций, а в 3-ю — 9 пациенток, получивших более 10 инъекций. Контрольную группу составили 10 пациенток, прошедших обследование перед первой инъекцией ботулотоксина.

Всем пациенткам проводились стандартная игольчатая электромиография (ЭМГ) и исследование проводимости волокон лицевого нерва.

Электромиографическое обследование проводили с использованием стандартных условий на 4-канальном электромиографе «Кипойнт» фирмы Медроник (Дания — США) с помощью соответствующих игольчатых электродов той же фирмы. Для отведения потенциалов применяли концентрические игольчатые электроды длиной 25 мм, диаметром 0,46 мм с отводящей поверхностью платиновой сердцевины 0,015–0,03 мм². У всех пациентов исследовали круговую мышцу глаза и мышцу гордецов с введением электрода в область стандартной двигательной точки мышцы [12].

Скорость распространения возбуждения по моторным волокнам лицевого нерва исследовалась для височной и скуловой ветви [10]. Оценивали амплитуду и дистальную латентность М-ответа лобного брюшка затылочно-лобной мышцы и глазничной части круговой мышцы глаза соответственно.

Обследование выполняли через 4–8 мес. после последней инъекции ботулотоксина типа А. Распределение пациентов по группам в зависимости от получаемого ими препарата (диспорт или ботокс) не проводилось. Две пациентки были обследованы через 3 мес. после инъекции ботулотоксина.

При осмотре ни у одной пациентки не выявлялось слабости мимической мускулатуры. Лицо было симметрично либо асимметрии соответствовали врожденным.

М-ответ круговой мышцы глаза и затылочно-лобной мышцы был зарегистрирован у всех пациенток,

его амплитуда и латентность не выходили за пределы табличных норм. Таким образом, явных нейрофизиологических признаков поражения лицевого нерва и экстрафузальных волокон исследованных мышц, по данным стимуляционной ЭМГ, не выявлялось.

При сравнении результатов, полученных у пациенток разных групп, также не было выявлено значимых отклонений. Анализ амплитуд М-ответа при стимуляции лицевого нерва в области козелка показал отсутствие различий между исследуемыми группами и с группой контроля, что свидетельствовало о сохранности мышечных волокон в оцениваемых мышцах (табл. 1).

Значения дистальной латентности М-ответа, которая включает в себя время проведения импульса от точки стимуляции до нервно-мышечного синапса, время синаптической задержки и время, затрачиваемое на возбуждение мембраны мышечных волокон, также не различались между исследуемыми группами и контрольной группой. Это свидетельствовало о сохранности проводящей функции волокон лицевого нерва (табл. 2).

Стандартная игольчатая ЭМГ включает в себя изучение спонтанной и произвольной активности. Изучение состояния двигательных единиц в условиях нормы и патологии базируется на анализе параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ). Метод ЭМГ позволяет оценить денервационно-реиннервационный процесс (ДРП) в мышцах в условиях

Таблица 1

Амплитуда М-ответа (в мВ) мимических мышц при стимуляции лицевого нерва у пациенток с разным количеством инъекций ботулотоксина ($M \pm SD$)

Группа	Круговая мышца глаза	Затылочно-лобная мышца
1-я	1,6 ± 0,51	1,02 ± 0,33
2-я	1,43 ± 0,46	1,11 ± 0,42
3-я	1,59 ± 0,67	1,16 ± 0,40
Контроль	1,62 ± 0,52	1,06 ± 0,40

Примечание. Здесь и в табл. 2: различия между группами и с группой контроля недостоверны ($p > 0,05$).

Таблица 2

Латентность М-ответа (в мс) мимических мышц при стимуляции лицевого нерва у пациенток с разным количеством инъекций ботулотоксина ($M \pm SD$)

Группа	Круговая мышца глаза	Затылочно-лобная мышца
1-я	2,74 ± 0,49	3,63 ± 1,22
2-я	2,86 ± 0,59	3,54 ± 1,29
3-я	3,01 ± 0,74	3,87 ± 1,46
Контроль	2,64 ± 0,56	3,42 ± 1,32

формирования компенсаторной иннервации, проследить все этапы развития и степень выраженности денервационного синдрома в мышце [18].

Исследование области двигательной точки мышцы в момент ее полного расслабления у пациенток всех групп не выявило спонтанной активности двигательных единиц или мышечных волокон, что подтверждало отсутствие денервации на данных сроках исследования мышцы. Электрофизиологическая характеристика состояния двигательных единиц в мышцах здоровых людей представлена по результатам анализа 200 ПДЕ круговой мышцы глаза и 200 ПДЕ мышцы гордецов. Время нарастания потенциала в 95% ПДЕ 1-й группы, 91% ПДЕ 2-й группы и 96% ПДЕ 3-й группы не превышало 500 мкс, что свидетельствовало о близости электрода к источнику генерации потенциала [1, 16].

Анализ параметров ПДЕ круговой мышцы глаза выявил увеличение длительности потенциалов во всех группах, по сравнению с контрольной. При этом длительность ПДЕ у пациенток 3-й группы была достоверно больше, чем у пациенток 1-й и 2-й групп (табл. 3). Остальные параметры ПДЕ, в том числе параметры спайковой части, достоверно не различались между группами и контрольной группой.

При исследовании мышцы гордецов результаты анализа ПДЕ отличались от полученных в круговой мышце глаза (табл. 4). Увеличение длительности ПДЕ по сравнению с контрольной группой отмечалось только у пациенток, получавших до 5 инъекций ботулотоксина. В группах пациенток, получавших 6 инъекций ботулотоксина и более, длительность ПДЕ не отличалась от нормальной.

Таблица 3

Сравнительный анализ ПДЕ, регистрируемых в двигательной точке круговой мышцы глаза в зависимости от клинической группы ($M \pm SD$)

Параметр ПДЕ	Норма (n=200)	1-я группа (n=300)	2-я группа (n=240)	3-я группа (n=180)
Нормализованная длительность, %	93,5±15,35	104,7±17,1*	102,8±17,4*	111,5±30,4*
Длительность спайка, мс	1,71±0,56	1,81±0,82	1,86±0,79	1,74±0,65
Латентность спайка, мс	1,81± 1,40	1,54± 1,21	1,58± 1,50	1,49± 1,20
Амплитуда, мкВ	204,8±99,6	211,5±147,2	226,7±156,0	217,6±105,4
Число фаз ПДЕ	3,1±0,7	3,26± 1,15	3,34± 1,01	3,23± 0,96
Число турнов ПДЕ	3,7±1,2	3,57± 1,44	3,82± 1,19	3,42± 1,21
Время нарастания потенциала, мкс	303.5±171.4	382.1±185.2	352.3±154.1	311.9±135.0

Примечание. * $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,001$, в остальных случаях различия не достоверны ($p > 0,05$).

Таблица 4

Сравнительный анализ ПДЕ, регистрируемых в двигательной точке мышцы гордецов в зависимости от клинической группы ($M \pm SD$)

Параметры ПДЕ	Норма (n=200)	1-я группа (n=300)	2-я группа (n=240)	3-я группа (n=180)
Нормализованная длительность, %	103,0±21,3	111,7±15,4*	100,4±25,7	104,2±30,7
Длительность спайка, мс	1,56±0,66	1,72±0,74	1,65±0,94	1,73±0,71
Латентность спайка, мс	1,71± 1,25	1,34± 1,11	1,36± 1,26	1,31± 1,09
Амплитуда, мкВ	385,3±298,6	328,8±273,1	345,7±286,4	387,4±305,9
Число фаз ПДЕ	3,11±0,69	3,16± 0,95	3,21± 0,86	3,13± 0,79
Число турнов ПДЕ	3,4±1,12	3,37± 1,26	3,34± 1,16	3,22± 0,95
Время нарастания потенциала, мкс	303,5±171,4	382,1±185,2	352,3±154,1	311,9±135,0

Примечание. * $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,01$, в остальных случаях различия не достоверны ($p > 0,05$).

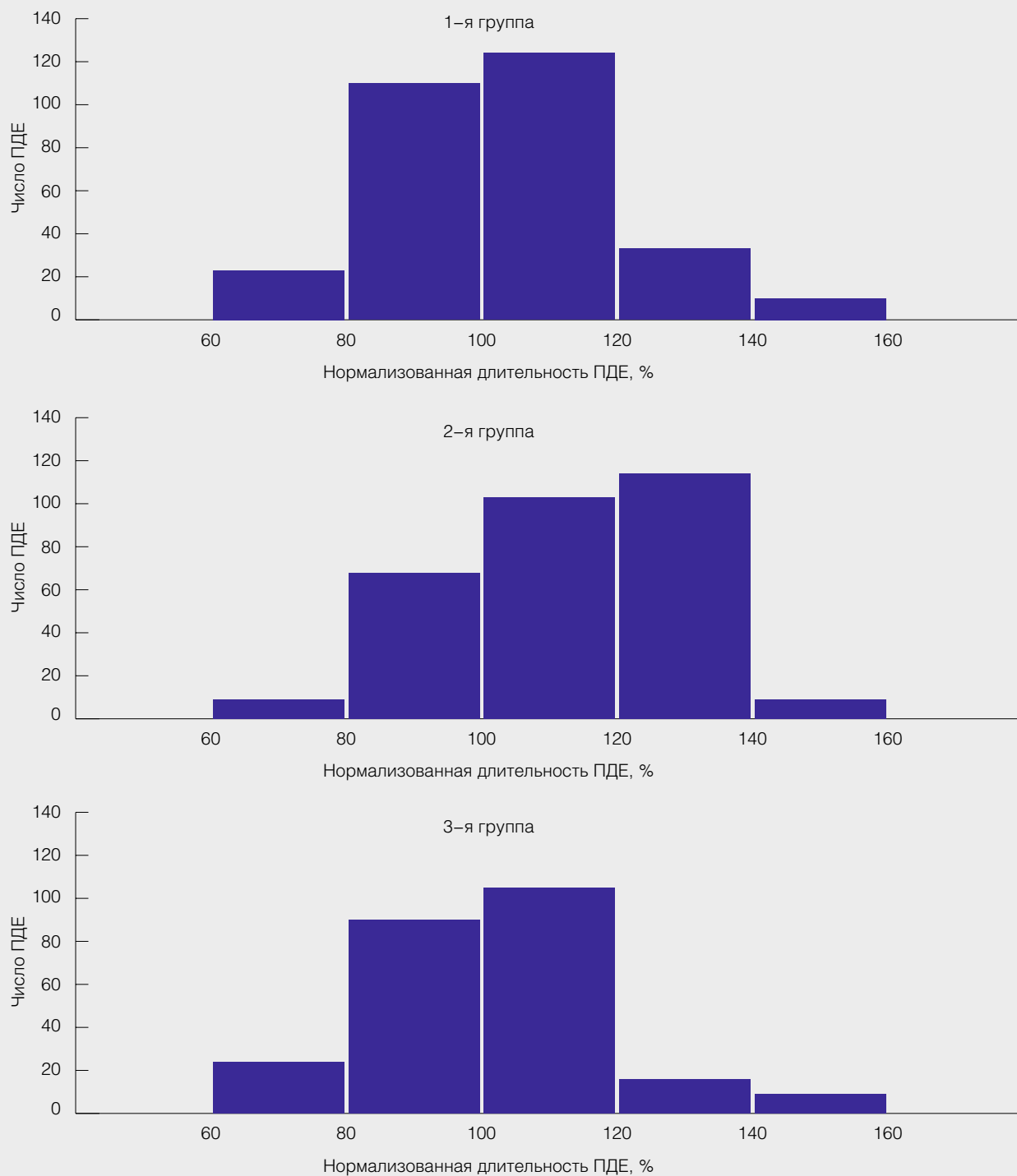
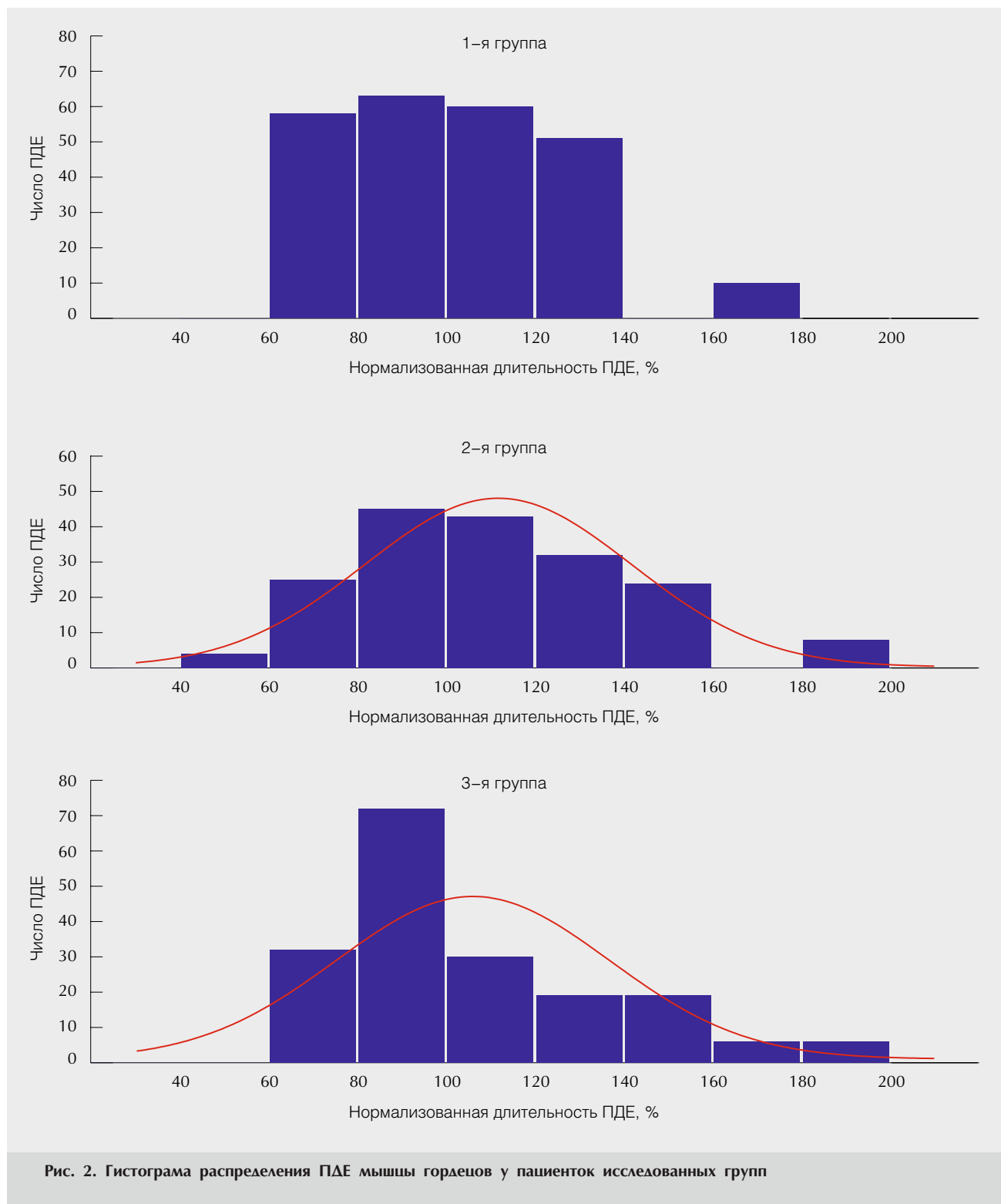


Рис. 1. Гистограмма распределения ПДЕ круговой мышцы глаза по длительности у пациенток исследованных групп

Изменение длительности ПДЕ соответствовало реже ПА, чаще ПБ стадии ДРП либо она оставалась нормальной (рис. 1 и 2).

Проведенное исследование показало отсутствие грубого поражения волокон лицевого нерва или мы-

шечной ткани пациенток, получавших множественные инъекции ботулотоксина типа А. Увеличение длительности ПДЕ круговой мышцы глаза соответствовало опубликованным ранее результатам и, на наш взгляд, могло быть обусловлено несколькими



причинами. Во-первых, возможно, это обусловлено микротравматизацией мышцы и дистальных ветвлений двигательных аксонов во время внутримышечных инъекций. Во-вторых, не исключается функциональная реорганизация двигательных

единиц после воздействия ботулотоксина. Данные причины не могут быть отнесены к побочным эффектам, которые ведут к негативным последствиям. Ни в одном из случаев мы не зарегистрировали спонтанную активность мышечных волокон,

что свидетельствовало об отсутствии денервации в мышце на момент исследования. С точки зрения клинициста, это означает полную компенсацию тех минимальных изменений, которые вызывают в мышце сама инъекция и введение ботулотоксина. Различия между круговой мышцей глаза и мышцей гордецов связаны в первую очередь с размером данных мышц. Однако динамика параметров ПДЕ в исследованных мышцах идентична.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что, несмотря на наличие минимальных изменений в мышцах пациентов, получавших множественные инъекции ботулотоксина типа А, данный метод является безопасным и не приводит к клинически значимым изменениям в нейромоторном аппарате мимических мышц человека.

Литература

- Касаткина Л.Ф. Особенности течения денервационно-реиннервационного процесса при различных уровнях поражения периферического нейромоторного аппарата (клинико-патологическое исследование): автореф. дис. докт. биол. наук. Л.Ф. Касаткина; отдел нервно-мышечной патологии человека НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. М.: 1996; 46.
- Марголина А.А., Эрнандес Е.И. Новая Косметология. Т. 1. М: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ». 2005; 424.
- Серикова Л.А. Применение токсина ботулизма А (Botox) для эстетической коррекции верхней трети лица. Л.А. Серикова. Актуальные вопросы пластической, эстетической хирургии и дерматокосметологии: Сб. науч. тр. М.: 2007; 133–138.
- Agaba A.E. Extensive myofascial necrosis: a delayed complication of botulinum toxin therapy. A.E. Agaba, S. Mahmoud, H. Esmail et al. Eur J Intern Med. 2005; 16(8): 603–605.
- Angaut-Petit D. Terminal sprouting in mouse neuromuscular junctions poisoned with botulinum type A toxin: morphological and electrophysiological features. D. Angaut-Petit, J. Molgo, J.X. Comella, et al. Neuroscience. 1990; 37: 799–808.
- Beseler-Soto B. Iatrogenic botulism: a complication to be taken into account in the treatment of child spasticity. B. Beseler-Soto, M. Sanchez-Palomares, L. Santos-Serrano et al. Rev Neurol. 2003; 37(5): 444–446.
- Blitzer A Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. Blitzer A, Brin MF, Keen MS, Aviv JE. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1993; 119(9): 1018–1022.
- Carruthers J.D. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. J.D. Carruthers, J.A. Carruthers. Dermatol Surg Oncol. 1992; 18(1): 17–21.
- Cochilla A.J., Angleson J.K., Betz W.J. Monitoring secretory membrane with FM1-43 fluorescence. A.J. Cochilla, J.K. Angleson, W.J. Betz. Annu Rev Neurosci. 1999; 22: 1–10.
- De Lisa J.A. Techniques of nerve conduction studies. Manual. J.A. De Lisa. – New York: Raven Press Ltd., 1987; 278.
- de Paiva A. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals A. de Paiva, F.A. Meunier, J. Molgo et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 96: 3200–3205.
- Delagi E.F. Anatomic guide for the electromyographer. E.F. Delagi, A. Perotto, J. Iazzetti et al. Illinois, USA: Springfield, 2005; 345.
- Duchen L.W. Changes in motor innervation and cholinesterase localization induced by botulinum toxin in skeletal muscle of the mouse: differences between fast and slow muscles. L.W. Duchon. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1970; 33: 40–54.
- Juzans P. Synaptotagmin II immunoreactivity in normal and botulinum type-A treated mouse motor nerve terminals. P. Juzans, J. Molgo, L. Faille, D. Angaut-Petit. Pflugers Arch. 1996; 431: R283–R284.
- Keen M Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of a double-blind, placebo-controlled study. M. Keen, A. Blitzer, J. Aviv, et al. Plast Reconstr Surg. 1994; 94(1): 94–99.
- Kimura J. Electromyography Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. Ed. F.A. Davis. – Oxford University Press, USA; 3 edition, 2001; 3rd ed: 678.
- Molgo J. Presynaptic actions of botulinum neurotoxins at vertebrate neuromuscular junctions. J. Molgo, J.X. Comella, D. Angaut-Petit, et al. J Physiol (Paris). 1990; 84: 152–166.
- Nousiainen U. Quantitative EMG analysis of normal subjects at different age. U. Nousiainen, J. Partanen. Electromyogr. Clin. Neurophysiology. 1987; 27: 149–153.
- Santafe M.M. Multiple types of calcium channels mediate transmitter release during functional recovery of botulinum toxin type A-poisoned mouse motor nerve terminals. M.M. Santafe, F.J. Urbano, M.A. Lanuza, O.D. Uchitel. Neuroscience. 2000; 95: 227–234.
- Schellini S.A. Essential blepharospasm and hemifacial spasm: characteristic of the patient, botulinum toxin A treatment and literature review. S.A. Schellini, O. Matai, T.Z. Igami et al. Arq. Bras. Oftalmol. 2006; 69(1): 23–26.
- Schiavo G. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. G. Schiavo, M. Matteoli, C. Montecucco. Physiol Rev. 2000; 80: 717–766.
- Yee W.C. Mechanisms of postsynaptic plasticity: remodeling of the junctional acetylcholine receptor cluster induced by motor nerve terminal outgrowth. W.C. Yee, A. Pestronk. J Neurosci. 1987; 7: 2019–2024.

Поступила в редакцию 11.07.2008

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН-3-ГАЛЛАТА ГЕЛЯ «ГАЛАДЕРМ» ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛАЗЕРНОЙ ШЛИФОВКИ РУБЦОВ КОЖИ

А.С. ЮСУПОВ

A study of the efficacy and safety of epigallocatechin-3-gallate (Galaderm gel) for laser polishing of scar tissues

A.S. YUSUPOV

Исследование проводилось на 80 пациентах с гипертрофическими и келоидными рубцами кожи. Пациенты были случайным образом разделены на две группы: 1-я группа — гель «Галадерм» наносился после процедуры лазерной шлифовки лазером с мощностью 15 Вт и длиной волны излучения 810 нм. Далее гель «Галадерм» наносился 2 раза в день в течение 30 дней. Пациенты 2-й группы — контрольной — получали такое же лазерохирургическое воздействие, но вместо геля «Галадерм» им наносился гель Контрактубекс или мазь Левомеколь. Далее пациенты наблюдались на 3, 10, 30 и 90 сутки после лазерной шлифовки.

У всех пациентов первой группы (получавших «Галадерм») через 3 месяца образовался нормотрофический рубец. Пациенты второй группы в 13% случаев образовали патологические формы рубцов. Это различие является статистически значимым ($p < 0,05$). В контрольной группе медиана срока исчезновения гиперемии составила 7 дней, а в экспериментальной — 5 дней. Зуд кожи исчезал в контрольной группе чаще всего на 10 день, а при применении «Галадерма» — на 6 день. Различия между группами в обоих случаях статистически значимы ($p < 0,001$).

Ключевые слова: кожа, лазерная шлифовка, гипертрофические и келоидные рубцы.

There was a study of 80 patients with hypertrophic and keloid scars. The patients were randomized into two groups: Group 1: Galaderm was applied after the laser polishing procedure with the power of 15 W and wavelength of 810 nm. Then Galaderm gel was applied twice a day over the time of 30 days. Patients from Group 2 (control group) underwent the same laser surgery but Contractubex gel or Levomecol ointment was used instead of the Galaderm gel. The patients were observe on Days 3, 10, 30 and 90 after the laser polishing.

All patients from Group 1 (who were receiving Galaderm) developed a normotrophic scar in three months. Patients from Group 2 developed pathologic scars in 13% of cases. This difference is statistically significant ($p < 0.05$). The mean time needed for hyperemia to vanish was 7 days in the control group and 5 days in the experimental group. Skin itching usually vanished on Day 10 in the control group and on Day 6 in the Galaderm group. The differences between the groups in both cases are statistically significant ($p < 0.001$).

Key words: skin, laser polishing, hypertrophic and keloid scars.

В настоящее время отсутствуют единые терапевтические стандарты по отношению к гипертрофическим и келоидным рубцам. В общем виде оптимальной тактикой считается предупреждение образования патологических форм рубцевания [2]. С этой целью используется в первую очередь покрытие формирующегося рубца гелями на основе силикона. Данный подход обеспечивает сохранение водного баланса в ткани рубца и предупреждает избыточное отложение коллагена. Хорошо зарекомендовало себя применение силикона с целью как профилактики, так и лечения гипертрофических и келоидных рубцов [3]. Однако результаты его применения все же нельзя назвать идеальными. В частности, эффективность силикона на уже сформированных рубцах составляет около 70% при непрерывном применении в течение года [4]. Вторым общепринятым методом лечения является инъекция глюкокортикостероидов в рубец. Данный подход дает общую эффективность от 50 до 100%. К со-

жалению, и этот метод имеет недостатки, в первую очередь значительный процент (до 50) рецидивов, а также побочные эффекты (атрофию, появление телеангиэктазий) [5].

Все прочие методы лечения рубцов на сегодняшний день, как было показано в многочисленных исследованиях, не имеют принципиальных преимуществ перед использованием силикона и инъекциями кортикостероидов [6]. Что касается лазерной шлифовки (абляции) рубца, то основным недостатком ее также являлся значительный процент рецидивов — от 17 и выше в зависимости от конкретной методики лечения [6].

Целью настоящего исследования было улучшение результатов лазерной шлифовки гипертрофических и келоидных рубцов кожи. Для обеспечения качественного рубцевания после лазерохирургического воздействия мы использовали гель, содержащий эпигаллокатехин-3-галлат («Галадерм»), который уже зарекомендовал себя с положительной стороны при использовании для нормализации рубцевания после фотодинамической терапии [1]. Основными механизмами его действия являются модуляция ангиогенеза и подавление избыточного синтеза

коллагена [7]. Показанная в экспериментальных исследованиях способность эпигаллокатехин-3-галлата влиять на ангиогенез заключается в том, что он вызывает раннюю и мощную стимуляцию ангиогенеза в ране, который затем быстро подавляется [8]. Такое двухфазное воздействие обеспечивает, с одной стороны, быстрое и достаточное отложение коллагенового матрикса, а с другой — предотвращение чрезмерного синтеза коллагена. Кроме того, эпигаллокатехин-3-галлат подавляет внутриклеточные сигнальные каскады от цитокинов и факторов роста, стимулирующих чрезмерную пролиферацию фибробластов и синтез коллагена [7].



а)



б)

Рис. 1. Вид рубца, образовавшегося после удаления татуировки жидким азотом: а — до лечения; б — через 90 дней после комбинированного лечения

Материал и методы

Исследование проводилось у 80 пациентов в возрасте от 19 до 58 лет с гипертрофическими и келоидными рубцами кожи. Для нормализации рубцевания применялся гель «Галадерм» («МираксБиоФарма», Россия), имеющий в своем составе 10% эпигаллокатехин-3-галлата. Пациенты были случайным образом разделены на две группы. Больным 1-й группы гель «Галадерм» наносился после процедуры лазерной шлифовки (абляции рубца) лазером с мощностью 15 Вт и длиной волны излучения 810 нм. Далее гель «Галадерм» наносился 2 раза в день в течение 30 дней. Пациенты 2-й группы – контрольной – получали такое же лазерохирургическое воздействие, но вместо геля «Галадерм» использовался гель «Контрактубекс» или мазь «Левомеколь». Далее пациенты наблюдались на 3, 10, 30 и 90-е сутки после лазерной шлифовки. Для контроля за процессом заживления всем пациентам проводилась видеодерматоскопия (дерматоскоп BS-888ProSMP) с поляризационными 5х и 200х кратными линзами и цифровая видеосъемка на 3, 10, 30 и 90-е сутки после сеанса фотодинамической терапии.

При статистической обработке данных использовался пакет программ SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc.). Для оценки нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова–Смирнова.

Результаты и их обсуждение

В 1-й группе основную долю составили больные с гипертрофическими рубцами — 37 человек, келоидные рубцы имели 3 пациента. В контрольной группе больных с гипертрофическими рубцами было 36, с келоидами — 4. Группы пациентов не различались между собой по наличию определенного вида рубца (критерий χ^2 , $p=0,69$) и по соотношению полов (критерий χ^2 , $p=0,26$).

Основным критерием эффективности лечения был выбран вид образовавшегося на 90-е сутки после лазерохирургии рубца. У всех пациентов 1-й группы (получавших «Галадерм») через 3 мес. образовался нормотрофический рубец (рис. 1, 2). У пациентов 2-й группы (получавших «Контрактубекс» или «Левомеколь») в 13% случаев развились патологические формы рубцов (рис. 3). Это различие является статистически значимым (критерий χ^2 , $p=0,021$). У пациентов контрольной группы с патологическими формами рубцевания в основном наблюдался рецидив гипертрофического рубца (10%), и только у одного больного образовался атрофический рубец. Различия в доле пациентов с рецидивом также являются статистически значимыми (критерий χ^2 , $p=0,037$). Соотношение различных форм рубцов у пациентов до и после лечения представлено на рис. 4.

Лазерная шлифовка гипертрофических и келоидных рубцов обеспечивает значительное сокращение площади косметического дефекта после лечения.

В контрольной группе отношение площади рубца на 90-е сутки к площади исходного рубца составило $0,27 \pm 0,09$. На фоне применения «Галадерма» этот показатель составил $0,23 \pm 0,04$, что на 18% меньше. Различия между группами статистически значимы (критерий Манна–Уитни; $p=0,009$).

Необходимо отметить, что достоверные различия в соотношении площади конечного и исходного рубца появляются лишь после 30 сут с момента про-



а)



б)



в)

Рис. 2. Вид рубца, образовавшегося после хирургического ножового иссечения атеромы: а — до лечения; б, в — через 30 дней (б) и 90 (в) дней после начала комбинированного лечения

ведения лазерной шлифовки. При сравнении этого показателя на 30-е сутки оказалось, что он составил в 1-й группе $0,48 \pm 0,09$, а во 2-й группе — $0,48 \pm 0,21$. По-видимому, эпигаллокатехин-3-галлат проявляет основное терапевтическое действие в первые дни своего применения, что сказывается на дальнейшем процессе созревания рубцовой ткани. С другой стороны, этот факт указывает на целесообразность проведения дополнительных исследований с более длительными сроками применения «Галадерма» и отдаленными наблюдениями.

Положительное воздействие «Галадерма» было отмечено и на такие обычные для лазерохирургического лечения сопутствующие явления, как гиперемия и зуд кожи в области шлифовки. В экспериментальной группе медиана срока исчезновения гиперемии составила 5 дней, в контрольной — 7 дней. Различия между группами статистически значимы (критерий Манна–Уитни; $p<0,001$).

Зуд кожи исчезал в контрольной группе чаще всего на 10-й день, а при применении «Галадерма» — на 6-й день. Различия между группами статистически значимы (критерий Манна–Уитни; $p<0,001$).

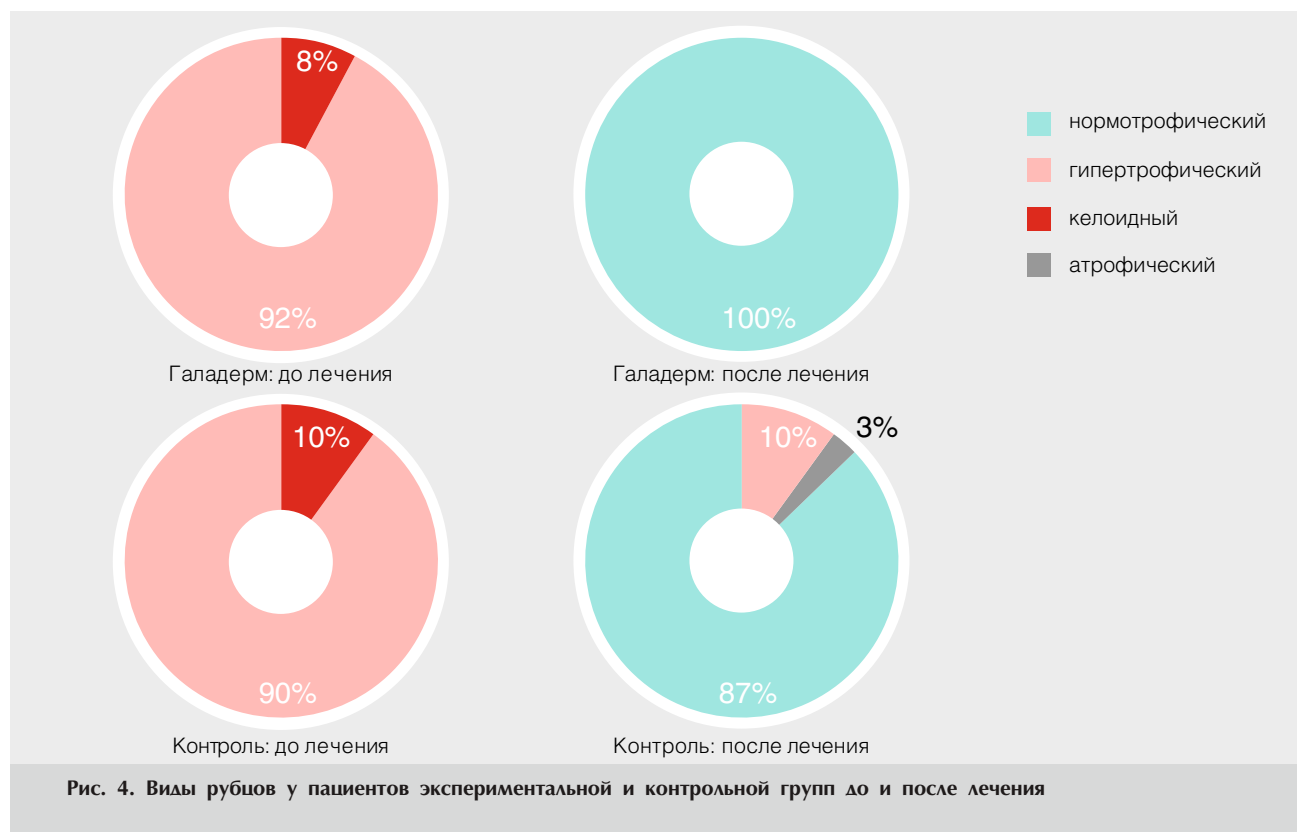


а)



б)

Рис. 3. Патологическая форма рубца (контрольная группа): а — до лечения; б — через 90 дней после лазерной шлифовки рубца



Положительное воздействие «Галадерма» на гиперемии и зуд кожи связано, по-видимому, с противовоспалительными свойствами эпигаллокатехин-3-галлата. Они были описаны ранее в медицинской литературе и реализуются через различные механизмы, в первую очередь посредством подавления синтеза провоспалительных цитокинов [9].

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало эффективность наружного применения эпигаллокатехин-3-галлата (гель «Галадерм») для нормализации процесса рубцевания. Важно отметить, что исследование проводилось на контингенте больных, заведомо склонных к образованию гипертрофических и келоидных рубцов. Применение «Галадерма» при лазерной шлифовке рубцов кожи позволяет обеспечить: 1) нормальный вид рубца после шлифовки без образования гипертрофических и атрофических рубцов; 2) ускорение исчезновения гиперемии и зуда; 3) на 18% меньший размер окончательного рубца. Данные эффекты также были обнаружены ранее у пациентов, получающих фотодинамическую терапию базально-клеточного рака кожи [1].

Особо необходимо отметить, что данный подход не требует длительного профилактического воздействия, как это имеет место в случае применения силиконовых гелей. Сокращение сроков лечения, безусловно, является положительным моментом — длительность применения традиционных силиконовых гелей диктует необходимость предварительной оценки вра-

чом приверженности пациента лечению, поскольку низкая комплаентность является одной из причин неудачи их применения [10]. Практически полное отсутствие рецидивов гипертрофических и келоидных рубцов после лазерной шлифовки с применением «Галадерма» позволяет рекомендовать данный подход как метод выбора для пациентов с этой патологией.

Литература

1. Юсупов А. С. Исследование эффективности и безопасности эпигаллокатехин-3-галлата («Галадерм» крем) при проведении фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи. *Клин. дерматол. и венерол.* 2008; 4: 65–69.
2. Niessen F.B., Spauwen P.H.M., Schalkwijk J., Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Rec Surg.* 1999; 104:435–1448.
3. Lyle W.G. Silicone gel sheeting. *Plast Rec Surg.* 2001; 107: 272–275.
4. Borgognoni L. Biological effects of silicone gel sheeting. *Wound Repair Regen.* 2002; 10: 2: 118–121.
5. Darzi M.A., Chowdri N.A., Kaul S.K., et al. Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: A 10-year follow-up study. *Br. J. Plast. Surg.* 1992; 45: 374.
6. Mofikoya B.O., Adeyemo W.L., Abdus-salam A.A. Keloid and hypertrophic scars: a review of recent developments in pathogenesis and management. *Nig Q J Hosp Med.* 2007; 17: 4: 134–139.
7. Zhang Q., Kelly A.P., Wang L., French S.W., Tang X., Duong H.S., Messadi D.V., Le A.D. Green tea extract and (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibit mast cell-stimulated type I collagen expression in keloid fibroblasts via blocking PI-3K/AKT signaling pathways. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126: 12: 2607–2613.
8. Kapoor M., Howard R., Hall I., Appleton I. Effects of epicatechin gallate on wound healing and scar formation in a full thickness incisional wound healing model in rats. *Am. J. Pathol.* 2004; 165: 299–307.
9. Pajonk F., Riedisser A., Henke M., McBride W. H., Fiebich B. The effects of tea extracts on proinflammatory signaling. *BMC Med.* 2006; 4: 28.
10. Nikkonen M.M., Pitkanen J.M., Al-Qattan M.M. Problems associated with the use of silicone gel sheeting for hypertrophic scars in the hot climate of Saudi Arabia. *Burns.* 2001; 27: 5: 498–501.

Поступила в редакцию 20.12.2008

Галадерм®

Уникальное средство
природного
происхождения,
ПРЕДОТВРАЩАЮЩЕЕ
образование
всех видов
патологических
рубцов

**НЕ ДАЙ РУБЦАМ
ТЕБЯ СВЯЗАТЬ**

- Сокращает
размер рубца.
- Уменьшает
воспаление,
гиперемию и зуд.
- Сохраняет
нормальную
пигментацию
кожи.



Телефон горячей линии: 8-800-555-55-82



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

ОЗНОБЛЕННАЯ ВОЛЧАНКА БЕНЬЕ–ТЕННЕССОНА — РЕДКАЯ РАЗНОВИДНОСТЬ САРКОИДОЗА

В.А. САМСОНОВ, А.М. ВАВИЛОВ, Ю.И. МАТУШЕВСКАЯ

Lupus pernio (Besnier-Tenneson syndrome) — a rare form of sarcoidosis

V.A. SAMSONOV, A.M. VAVILOV, YU.I. MATUSHEVSKAYA

ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», Москва

Приведено описание редкой формы саркоидоза — ознобленной волчанки Бенье–Теннессона. Описаны особенности наблюдаемого случая: дебют заболевания не проявлялся изменениями на коже, отмечалось более чем двухлетнее бессимптомное поражение медиастинальных лимфатических узлов, вовлечение в процесс слизистых оболочек носа и др. Подтверждена эффективность применения в лечении саркоидоза глюкокортикоидов, сформулированы базисные параметры алгоритма обследования больных.

Ключевые слова: ознобленная волчанка Бенье–Теннессона, особенности клиники, терапевтическая эффективность глюкокортикоидов, алгоритм обследования.

A description of sarcoidosis (lupus pernio, Besnier-Tenneson syndrome) is given. Particular features of the case under examination are described: the onset of the disease was not in the form of skin changes, asymptomatic affection of mediastinal lymph glands for more than two years was revealed, nasal mucous coats were involved in the process, etc. The efficacy of administering glucocorticoids for the treatment of sarcoidosis was confirmed. Parameters of the patient examination algorithm were formulated.

Key words: lupus pernio, Besnier-Tenneson syndrome, particular features of the clinical course, therapeutic efficacy of glucocorticoids, examination algorithm.

Саркоидоз (синонимы: болезнь Бенье–Бека–Шауманна, доброкачественный лимфогранулематоз Шауманна, хронический эпителиоидно-клеточный ретикулоэндотелиоз, болезнь Бека) — системное заболевание неясной этиологии, патоморфологическую основу которого составляет эпителиоидно-клеточная гранулема без признаков казеозного некроза [1, 2].

Наиболее известны описания саркоидоза J. Hutchinson (1898), E. Besnier (1889), M. Tenneson (1892). Термин «lupus pernio» («ознобленная волчанка») впервые применил E. Besnier при описании больного с поражением кожи лица и конечностей [1, 2].

Саркоидозом болеют преимущественно взрослые (до 40 лет), причем женщины в 5–10 раз чаще, чем мужчины [1, 2].

Этиология и патогенез болезни не выяснены. В настоящее время рассматривается роль следующих возможных патогенетических факторов саркоидоза: вирусной и бактериальной инфекции, грибов, паразитарной инвазии, сосновой пыльцы, бериллия, циркония, некоторых лекарственных препаратов (сульфаниламидов, цитостатиков) [2].

Большинство исследователей придерживаются мнения о полиэтиологическом генезе заболевания. Не исключается врожденная предрасположенность

к саркоидозу (описаны семейные формы саркоидоза, а также более частое обнаружение антигенов HLA-A1, B8, B13 у больных саркоидозом по сравнению с общей популяцией) [2].

Обсуждается роль иммунных факторов в развитии саркоидоза. Так, предполагается, что увеличение количества Т-хелперов может играть роль в формировании саркоидных гранул как за счет секреции лимфокинов, которые не только препятствуют миграции макрофагов из очагов поражения, но и вызывают их превращение в эпителиоидные клетки, так и за счет усиления продукции В-лимфоцитами иммуноглобулинов [1].

Поражения кожи отличаются клиническим полиморфизмом. Это обусловлено морфологическими особенностями очагов поражения, их локализацией, характером начала (острое или постепенное), эволюцией болезни (спонтанное регрессирование, обострение и рецидивы, прогрессирование, атипичное течение) и др.

Различают следующие клинические формы саркоидов: саркоид Бека (мелкоузловатая, крупноузловатая и диффузно-инфильтративная), ознобленная волчанка Бенье–Теннессона, ангиолюпоид Брока–Потрие, подкожные саркоиды Дарье–Русси, а также атипичные формы [1, 3, 5, 6].

Клиника саркоида Бека разнообразна. Мелкоузловатый саркоид характеризуется поражением кожи в виде узелков размерами от булавочной головки до горошины, полушаровидных, возвышающихся над окружающей кожей, плотно-эластической

консистенции, буровато-синюшного цвета. Почти при всех формах саркоидов при диаскопии выявляются мельчайшие желтовато-буроватые пятнышки (пылинки). Крупноузловатая форма проявляется единичными или множественными резко ограниченными плоскими очагами поражения синюшно-буроватого цвета, размерами от крупной горошины до лесного ореха. Диффузно-инфильтративная форма встречается реже и характеризуется образованием не резко отграниченных инфильтративных очагов поражения плотноватой консистенции, буровато-синего цвета, величиной до ладони взрослого и больше. Субъективные ощущения обычно отсутствуют [3].

Ангиолопоид Брока–Потрие характеризуется появлением на лбу, боковых поверхностях верхней части носа одиночных очагов поражения до 1,5–2 см или несколько более в диаметре, синеватого цвета с буроватым оттенком, мягковатой консистенции с телеангиэктазиями на поверхности бляшек. Субъективные ощущения также отсутствуют [3].

Ознобленная волчанка Бенъе–Теннессона поражает чаще всего кожу щек, носа, ушных раковин, подбородка, лба и тыла кистей. Заболевание характеризуется фиолетово-красными плоскими или слегка выпуклыми очагами поражения с довольно четкими границами. Шелушение отсутствует, атрофии или рубцов не наблюдается [3].

Подкожные саркоиды Дарье–Русси характеризуются образованием подкожных узлов размерами от горошины до грецкого ореха и больше, как правило, немногочисленных, безболезненных. При слиянии образуются бляшечные инфильтраты больших размеров. Кожа в очагах поражения тускло-розового цвета. Локализуются узлы преимущественно на боковых поверхностях туловища, животе и бедрах. Увеличиваясь в размерах, они спаиваются с кожей, но почти никогда не изъязвляются в противоположность узлам индуративного туберкулеза кожи [3]. Описаны распространенные проявления подкожных саркоидов Дарье–Русси с изъязвлениями [4].

Выделяют различные атипичные формы заболевания, своеобразные по своим клиническим проявлениям, обычно напоминающие картину того или иного дерматоза, отнесение которых к саркоидозу возможно лишь на основании гистологического исследования [1, 3]. Описаны псориазиформная, ихтиозиформная, склеродермоподобная, папилломатозная, ангиоматозная, веррукозная, язвенная формы саркоидоза, а также формы, клинически напоминающие базалиому, красную волчанку, грибвидный микоз и др. [1, 3, 5]. Саркоидоз является системным заболеванием, при котором поражаются внутригрудные лимфатические узлы, легкие, бронхи, серозные оболочки, печень, селезенка, глаза, кости, нервная система и другие органы.

При обследовании больных саркоидозом существенных изменений в общем анализе крови, общем

анализе мочи и биохимическом анализе крови, как правило, не находят. Основным рентгенологическим проявлением саркоидоза легких является двустороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Увеличенные лимфатические лимфоузлы имеют четкие полициклические очертания и однородную структуру. На ранних стадиях заболевания отмечается усиление легочного рисунка за счет перибронхиальных и периваскулярных сетчатых и тяжистых теней. В дальнейшем появляются очаговые тени (своеобразная мраморесценция) различной величины, округлой формы, двусторонние, разбросанные по всем легочным полям, преимущественно в нижних и средних отделах легких. При прогрессировании процесса наблюдается интенсивное разрастание соединительной ткани — диффузные пневмосклеротические изменения («сотовое легкое») [1]. При рентгенографии костей выявляются поражения в виде множественных очагов разрежения костной ткани преимущественно в фалангах кистей и стоп. При этом образуются ограниченные пустоты округлой или овальной формы, отчетливо обнаруживаемые на рентгеновских снимках, так называемый кистоидный остит, симптом Морозова–Юнглинга. Реже вовлекаются в процесс кости черепа, позвоночника, длинные трубчатые кости [1, 2]. Поражение глаз при саркоидозе проявляется передним и задним увеитом (наиболее частый вид патологии), конъюнктивитом, помутнением роговицы, развитием катаракты или глаукомы, изменением радужной оболочки, снижением остроты зрения [1, 2].

Диагноз саркоидоза основывается на результатах клинических и гистологических исследований. Дополнительными данными для постановки диагноза саркоидоза могут служить результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки, костей, особенно дистальных фаланг пальцев стоп и кистей, обследование у офтальмолога [1–3].

Дифференциальная диагностика проводится со следующими заболеваниями: злокачественными и доброкачественными опухолями (лимфомы и псевдолимфомы кожи, доброкачественные лимфоплазии, саркома Капоши, мастоцитоз, меланома, гистиоцитоза и др.), специфическими инфекциями (лепра, туберкулез кожи, лейшманиоз), кожными проявлениями обменных нарушений (ксантоматоз, липоидный некробиоз и др.), красной волчанкой, красным плоским лишаем, кольцевидной гранулемой и др. [1, 3, 5].

Наиболее эффективным методом лечения саркоидоза является назначение внутрь кортикостероидных препаратов (преднизолон по 30–40 мг в сутки или другие глюкокортикоиды в адекватных дозах) в виде монотерапии или в сочетании с цитостатиками (проспидин, циклофосфамид). Местно назначают кортикостероидные препараты в виде кремов или мазей, применяемых под пленку, или инъекций в очаги поражения [1, 3].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Больная М., 55 лет, поступила в отделение клинической дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» в марте 2005 г. с диагнозом: саркоидоз?

При поступлении жалобы на высыпания на коже лица, плеч, ягодиц, увеличение в размерах носа, затрудненное дыхание через нос.

Причину заболевания больная ни с чем не связывала. В 1982 г. (в возрасте 33 лет) при прохождении планового флюорографического исследования у пациентки были обнаружены изменения в легких и поставлен диагноз: саркоидоз лимфатических узлов. С этого года больная состоит на учете у фтизиатра. Получала лечение витамином Е. В 1985 г. появились первые высыпания на коже ягодиц, пациентка обратилась к дерматологу по месту жительства. Был поставлен диагноз: саркоидоз кожи, никакого лечения пациентка не получала. Через год появились очаги поражения на плечах, высыпания субъективными ощущениями не сопровождалось. В 1994 г. больная отметила появление расширенных сосудов на коже носа, постепенно нос увеличился в размерах, больная стала отмечать затрудненное дыхание через нос, в течение этого же года появились очаги поражения на коже щек. В 1995 г. пациентка находилась на обследовании и лечении в одной из московских клиник в отделении ЛОР-болезней, где был поставлен диагноз: фиброзная дисплазия слизистой перегородки и костей носа. Проведено рентгенологическое исследование костей черепа, при котором патологических изменений не обнаружено. При гистологическом исследовании перегородки носа выявлена картина хронического воспаления с признаками обострения. В 2003 г. пациентка консультирована в одной из московских дерматологических клиник, где был поставлен диагноз: саркоидоз, назначено лечение, которое пациентка не принимала.

Объективно на момент поступления на коже щек, носа отмечались фиолетово-красные, слегка выпуклые очаги поражения с довольно четкими границами, размером до 4 см в диаметре, на поверхности которых имелись множественные телеангиэктазии (см. рисунок а). Наблюдалось увеличение в размерах носа, утолщение крыльев и перегородки носа, затрудненное носовое дыхание (см. рисунок б). На коже плеч, ягодиц имелись множественные очаги поражения с четкими границами, плотно-эластической консистенции, синюшно-буроватого цвета, размером до 5–6 см в диаметре (см. рисунок в).

Из сопутствующих заболеваний выявлены: гипертоническая болезнь II стадии, остеохондроз позвоночника, вертебробазиллярная недостаточность.

В клиническом анализе крови, общем анализе мочи и биохимическом анализе крови патологически значимых отклонений не обнаружено.



а)



б)



в)

Рис. Ознобленная волчанка Бенье–Теннессона. Больная М.:

а — очаги поражения на коже щек, носа; б — увеличение размера носа; в — поражение кожи ягодиц

Для уточнения диагноза проведена биопсия с двух очагов поражения на коже правой скуловой и правой ягодичной областей. Данные гистологического исследования очагов были идентичными и не противоречили диагнозу саркоидоза: эпидермис неравномерной толщины с небольшим гиперкератозом, в базальном слое — вакуолярная дистрофия клеток. Дерма отечна. В глубокой части дермы на границе биоптата видны отдельные гранулемы из светлых эпителиоидных клеток, по периферии которых наблюдаются небольшое количество лимфоцитов и единичные гигантские многоядерные клетки, казеозный некроз отсутствует. Сосуды поверхностного сосудистого сплетения имеют расширенный просвет.

Проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки и костей. На рентгенограммах кистей и стоп отмечались неравномерное сужение суставных щелей в межфаланговых суставах, регионарный остеопороз, умеренно выраженные артрозные изменения. На рентгенограммах органов грудной клетки очаговых изменений в легких не обнаружено, легочный рисунок обогащен по интерстициальному типу. Корни значительно расширены за счет увеличенных лимфатических узлов с обеих сторон. Диафрагма и органы средостения обычно расположены. Заключение: рентгенологическая картина саркоидоза легких.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек выявлены эхо-признаки диффузных (возможно, возрастных) изменений в поджелудочной железе и почках.

Консультация окулиста: диагноз — пресбиопия, факосклероз, гипертонический ангиосклероз сетчатки обоих глаз.

Консультация отоларинголога: дыхание носом затруднено. Форма наружной части носа значительно изменена за счет расширения переносья, отмечается утолщение крыльев носа. Слизистая оболочка носа умеренно гиперплазирована. Задняя стенка глотки без особенностей. Миндалины — I, лакуны свободны. Диагноз — саркоидоз наружного отдела носа. Ринофима?

После проведения полного обследования пациентке была начата пероральная терапия преднизолоном в дозе 40 мг/сут. На фоне лечения отмечалась положительная динамика кожного процесса: новых элементов не появлялось, старые элементы уплощались, уменьшилась интенсивность окраски очагов поражения, нос уменьшился в размерах, появилось свободное дыхание через нос. Через 1,5 мес. доза преднизолона была снижена до 30 мг/сут. Больная

выписана со значительным улучшением с рекомендацией постепенно снижать дозу преднизолона до полной отмены под контролем дерматолога по месту жительства.

Таким образом, в представленном наблюдении приведено описание редкой разновидности саркоидоза — ознобленной волчанки Бенъе–Теннессона. Особенностью наблюдения являлось то, что болезнь дебютировала не с высыпаний на коже, а с поражения медиастинальных лимфоузлов, которое на протяжении более 20 лет протекало бессимптомно и не беспокоило больную. Другой особенностью болезни являлось вовлечение в патологический процесс наряду с кожей слизистых оболочек носа, что при установленном диагнозе не помешало оториноларингологу ошибочно интерпретировать выявленные им изменения. Наше наблюдение свидетельствует о низком уровне информированности «смежных» специалистов о саркоидозе и его системном характере и еще раз подтверждает мнение о том, что именно глюкокортикоиды, а не противотуберкулезные препараты являются эффективным средством терапии этой болезни.

Считаем, что при подозрении, а тем более при установленном диагнозе саркоидоза в алгоритм обследования больных необходимо включать:

- 1) анализ кожных проявлений болезни;
- 2) биопсию очага поражения на коже с последующим гистологическим исследованием;
- 3) консультацию окулиста;
- 4) рентгенографию органов грудной клетки, а также костей кистей и стоп.

Обозначенный алгоритм обследования позволит избежать диагностических ошибок и оптимизировать результаты лечения.

Литература

1. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. Т. 2. М.: Медицина, 1999; 541–554.
2. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 3 Диагностика болезней органов дыхания. М.: Мед. лит., 2001; 292–316.
3. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология: Редкие и атипичные дерматозы. Ер.: Айастан, 1989; 456–461.
4. Самсонов В.А., Чистякова И.А., Вавилов А.М., Надгериева О.В. Генерализованный саркоидоз с множественными кожными проявлениями. Вестн. дерматол. и венерологии, 1998; 6: 10–12.
5. Беренбейн Б.А., Студиничин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М: Медицина, 1989; 347–351.
6. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2003; 211–215.

Поступила в редакцию 01.07.2007

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕБОРЕЙНОЙ ЭКЗЕМЫ

Л.А. ТАМАЗОВА, К.Н. СУВОРОВА

Clinical differential diagnostics of seborrheic dermatitis

L.A. TAMAZOVA, K.N. SUVOROVA

ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава», Москва

Проведена дифференциальная диагностика себорейной экземы и псориаза у 128 больных себорейной экземой и 40 больных псориазом по методу неоднородной последовательной процедуры Вальда, основанной на теореме гипотез Байеса. В соответствии с разными диагностическими порогами определялась достоверность диагноза. В результате проведенного исследования сделан вывод, что диагноз себорейной экземы можно считать достоверным при сумме диагностических коэффициентов не менее +30.

Ключевые слова: себорейная экзема, дифференциальная диагностика.

There was a differential diagnostics of 128 patients suffering from seborrheic dermatitis and 40 patients with psoriasis by the Wald's non-homogenous sequential procedure based on the Bayesian hypothesis theorem. The diagnosis reliability was determined according to different diagnostics thresholds. As a result of the study, it is possible to conclude that the diagnosis of seborrheic dermatitis can be considered as reliable if the total of diagnostics coefficients is at least +30.

Key words: seborrheic dermatitis, differential diagnostics.

Дифференциация псориаза и себорейной экземы в практике дерматолога нередко вызывает затруднения, особенно в начале развития заболевания или при проявлениях «себопсориаза». Достоверные и доступные способы лабораторной дифференциальной диагностики этих заболеваний в литературе отсутствуют.

Нами проведена дифференциальная диагностика себорейной экземы и псориаза на основании наблюдений и тщательного клинического обследования 128 больных себорейной экземой и 40 больных псориазом по методу неоднородной последовательной процедуры Вальда, основанной на теореме гипотез Байеса.

Для оценки полученных результатов, кроме общепринятых методов статистической обработки, были использованы вычислительные методы, основанные на теории распознавания образов с логическим и вероятностным подходом. Логический (детерминистский) подход связывали с определением специфических минимальных симптомов-комплексов, которые свойственны анализируемой болезни. При вероятностном подходе применены алгоритмы, основанные на формуле Байеса (теорема об обратной вероятности, или теорема гипотез) и методе последовательного статистического анализа Вальда (табл. 1). Для оптимизации альтернативной диагностики нами была использована методика неоднородной последовательной про-

цедуры (НПП), разработанная А.А. Генкиным [1, 2] и Е.В. Гублером (1964) для применения в биологии и медицине (табл. 2). С 60–70-х годов XX века эта методика широко применяется в ряде областей клинической медицины, в дифференциальной диагностике психоневрологических заболеваний [3], кардиологии, терапии. В дерматовенерологии НПП впервые была использована В.А. Будановой для дифференциальной диагностики раннего и позднего скрытого сифилиса [4]. Позже байесовский подход и табличные способы вероятностной и альтернативной диагностики были применены в исследованиях по оптимизации диагностики и нозологической дифференциации наследственных дерматозов [5, 6]. В последние годы байесовский подход и НПП стали шире использоваться в научных исследованиях в венерологии [7, 8] и дерматологии [9–11].

В соответствии с разными диагностическими порогами мы характеризовали диагноз как предположительный, вероятный или же достоверный (определенный, точный). Способ применения диагностических таблиц при альтернативном распознавании заболеваний предусматривает определение диагностических порогов (суммы диагностических коэффициентов), позволяющих принять правильное диагностическое решение, и допустимого уровня ошибки просмотра (α) и гипердиагностики (β) заболевания. По таблице Е.В. Гублера [12,13] мы выбрали соответствующие пороговые суммы диагностических коэффициентов для принятия диагностических решений, которые приводятся в табл. 2.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика себорейной экземы и псориаза по пороговым суммам диагностических коэффициентов (ДК)

Признаки	ДК
Наследственная отягощенность	-1,618
Дебют в первые месяцы жизни	+3
Дебют в пубертате и позже	+1,326
Локализация:	
волосистая часть головы	+1,844
лицо	+3
лоб	+5,636
носогубные складки	+3
разгибательные поверхности верхних и нижних конечностей	-6
туловище	-4,509
Зуд	+9,401
Эритематосквамозные очаги	+3
Мокнутие	-8,729
Серозные корки	-4,841
Бляшки	-3
Границы четкие	-4,855
Границы нечеткие	+3
Чешуйки жирные себорейные	+3
Чешуйки сухие серебристо-белые	-3
Симптом Ауспитца	-6
Поражение ногтей	-3
Расширенные поры на лице	+4,659

Таблица 2

Принятие диагностического решения при достижении одного из диагностических порогов

Надежность диагностического решения	Диагностический порог	Допустимый уровень ошибок просмотра и гипердиагностики, %	
		α	β
Диагноз	± 20	1	1
предположительный	± 23	0,5	0,5
Диагноз вероятный	$\geq \pm 27$	$\leq 0,2$	0,2
Диагноз достоверный	$\geq \pm 30$	$\leq 0,1$	0,1

Сумма всех диагностических коэффициентов при себорейной экземе достигла +40,87.

Мы ставили достоверный диагноз себорейной экземы при сумме диагностических коэффициентов не менее +30; диагноз вероятный — при сумме +27; предположительный — при сумме +23.

При байесовском подходе вычисление условной вероятности заболевания (диагноза) основано на информации об условной вероятности заболеваний в данной группе больных с дифференцируемым заболеванием.

На занятиях с курсантами разработанные нами таблицы были опробованы и показали высокую эффективность в точном и быстром установлении диагноза.

Литература

1. Буданова Н.П. Дифференциальная диагностика сифилиса скрытого раннего и позднего: Автореф. дис... канд. мед. наук. М.: 1979; 25.
2. Варданян К.Л. Диагностические критерии атопического дерматита. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.: 2005.
3. Генкин А.А. О последовательной стратегии Байеса и механизме принятия решений в интеллектуальной системе ОМИС. Клиническая диагностика. 1998; 4: 42–49.
4. Генкин А.А. Применение последовательной статистической процедуры в диагностических целях. Труды ВМОЛА имени С.М. Кирова. 1864; 162: 122–128.
5. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина. 1978; 296.
6. Гублер Е.В. Краткие методические указания по составлению диагностических таблиц на основе метода последовательного статистического анализа. Л.: 1969.
7. Иовлев Б.В. Применение последовательного статистического анализа для дифференциальной диагностики психоневрологических заболеваний: Автореф. дис... канд. мед. наук. Л.: 1969.
8. Камакина М.В. Акне взрослых: дифференциальная диагностика и дифференцированный подход к лечению. Дис. канд. мед. наук. М.: 2002; 144.
9. Касихина Е.И. Анализ и прогнозирование заболеваемости подростков инфекциями, передаваемыми половым путем, в Удмуртской Республике. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.: 2004.
10. Суворова К.Н. Оптимизация диагностики наследственных дерматозов. Автореф. дис... д-ра мед. наук. М.: 1985.
11. Филиппов Н.Е. Атопический дерматит у детей и подростков: клиничко-патогенетическая характеристика, критерии диагностики тяжести и активности обострения, профилактика, лечение: Автореф. дис... д-ра мед. наук., г. Иваново, 2001; 32.
12. Фриго Н.В. Современные критерии дифференциальной диагностики раннего скрытого сифилиса и ложноположительных результатов стандартных серологических реакций на сифилис: Автореф. дис... д-ра мед. наук. 2001; 34.
13. Юдина И.Е. Дифференцированное лечение и профилактика ихтиозов: Дис. канд. мед. наук. М.: 1989; 163.

Поступила в редакцию 28.09.2008

ТИМОГЕН® КРЕМ

Негормональный препарат
для лечения
атопического дерматита
и экземы

- уменьшает воспаление в очагах поражения
- ускоряет регенерацию поверхностных трещин и эрозий
- снижает интенсивность зуда
- повышает эластичность кожи

Медико-биологический
научно-производственный
комплекс «ЦИТОМЕД»



Россия, 191023, Санкт-Петербург, Мучной пер. д. 2
тел./факс: (812) 315-88-34, www.cytomed.ru



КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА НЕТЕРТОНА (НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ)

А.К. АЛЕКСАНДРОВА, Г.И. СУКОЛИН

Clinical features of the Netherton syndrome (a practical observation)

A.K. ALEKSANDROVA, G.I. SUKOLIN

ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», Москва

Представлены краткие сведения об этиологии, патогенезе, клинике и методах терапии редкого наследственного заболевания – синдрома Нетертона. Описан случай синдрома Нетертона у мальчика 17 лет. Пациент с рождения наблюдался с диагнозом «атопический дерматит, тяжелое течение» и получал терапию гормональными, антигистаминными и противогрибковыми препаратами без значительной положительной динамики кожного процесса. Клиническая картина характеризовалась ихтиозиформным поражением кожи, дистрофией волос и ногтей и проявлениями атопического дерматита. Было достигнуто улучшение состояния больного в результате назначения препарата ацитретин в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела в сутки.

Ключевые слова: синдром Нетертона, ацитретин.

A summary of the etiology, pathogenesis, clinical course and therapy methods for a rare congenital disease – Netherton syndrome – is presented in the article. A case of Netherton syndrome in a young man of 17 is described. The patient was under examination for the diagnosis of "severe atopic dermatitis" since childhood and was administered a therapy with hormonal, antihistamine and antifungal drugs without any positive dynamics for the skin process. The clinical picture was characterized by ichthyosiform skin affection, hair and nail dystrophy and signs of atopic dermatitis. The patient's condition improved as a result of administering acitretin 0.5 mg/kg of the body mass a day.

Key words: Netherton syndrome, acitretin.

Синдром Нетертона — редкое заболевание, характеризующееся нарушением кератинизации, с аутосомно-рецессивным типом наследования [1, 4]. Основной дефект — мутации в гене SPINK 5 (serine protease inhibitor, Kazal-type 5) с локусом на хромосоме 5q32. Ген кодирует ЛЕКТИ-определенный тип ингибитора сериновых протеаз, который экспрессируется в основном в эпителиальной и лимфоидной ткани и участвует в регуляции иммунной и барьерной функции эпидермиса [5, 7–9]. Ингибиторы сериновых протеаз относятся к р53-зависимым секреторным ингибиторам роста и наравне с ингибин-бета и TAF- β 2 влияют на пролиферативную активность клеток [10]. Однако полной ясности в патогенезе заболевания нет.

Для клинической картины заболевания характерна триада признаков:

- ихтиозиформное поражение кожи;
- дефекты строения волос;
- наличие атопии.

Поражение кожи наблюдается по типу небуллезной врожденной ихтиозиформной эритродермии или линейного огибающего ихтиоза Comel. Реже имеются кожные проявления в виде X-сцепленного

или вульгарного ихтиоза. Структурные аномалии волос могут быть разных типов — перекрученные волосы, инвагинирующий и узловатый трихорексис, изменение толщины волос, возможно развитие тотальной или субтотальной алопеции. Атопия проявляется в виде бронхиальной астмы, крапивницы, ангионевротического отека, однако в большинстве случаев характерны изменения кожи по типу атопического дерматита [1, 3, 5, 7]. В ряде случаев у больных синдромом Нетертона отмечается высокий уровень IgE в сыворотке крови, изменения в иммунном статусе, аминокацидурия [6, 8, 9]. Возможно отставание в физическом и психическом развитии [1–3].

При гистологическом исследовании в эпидермисе выявляют гиперкератоз, паракератоз, акантоз, явления спонгиоза; в дерме находят периваскулярные инфильтраты из гистиоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов [3, 4].

Лечение больных синдромом Нетертона включает применение внутрь препаратов витамина А (ретинола пальмитат, аевит) в дозе 100 000 МЕ/кг в сутки в течение нескольких месяцев [1]. Благоприятное действие также оказывают аутогемотерапия, глюконат кальция, метионин и витамин B₆. Наружная терапия включает использование крема, содержащего витамин А (радевит, видестим), а также 5% мази АСД (фракция 3), мази Рыбакова [4].

Приводим собственное наблюдение.

Больной Р., 17 лет, обратился в июле 2006 года в научно-консультативное диагностическое отделение ФГУ «ЦНИКВИ Росздрава» с жалобами на шелушение кожи, зуд, появление множества гнойничковых элементов на кистях и стопах.

Родился от третьей доношенной беременности, роды у матери протекали нормально. Кожа при рождении была ярко-красного цвета, отечна. В трехмесячном возрасте появилось мелкопластинчатое шелушение на коже туловища, а также массивные чешуйко-корки на волосистой части головы, сильный зуд. В шестимесячном возрасте увеличились периферические лимфатические узлы. Неоднократно лечился стационарно с диагнозом: атопический дерматит, тяжелое течение. Получал антибактериальную, десенсибилизирующую (гормональные и антигистаминные препараты) и дезинтоксикационную терапию без значительного положительного эффекта. Постепенно процесс прогрессировал, усилился зуд, стали появляться пустулезные элементы на тыльной поверхности кистей, стоп с развитием паронихий и отслоением ногтевых пластин.

При генеалогическом анализе выявлено, что родители пробанда в близкородственном браке не состоят, мать и отец здоровы. Дети от первых двух беременностей (со слов матери) родились с похожими поражениями кожных покровов. Мальчик умер в возрасте 7 лет, девочка — в возрасте 6 лет от сепсиса вирусной этиологии (точного диагноза мать назвать не смогла).

Перенесенные заболевания: остеомиелит костей голени после травмы в июле 2006 г., сепсис, ангионевротический отек на ампициллин. Сопутствующая патология: железодефицитная анемия с 2005 г.

Аллергологический анамнез отягощен — реакция в виде крапивницы на некоторые пищевые продукты и лекарственные препараты.

При осмотре отмечается отставание пациента в физическом развитии, интеллектуальное развитие не изменено. Кожный процесс носит универсальный характер, кожа сухая, инфильтрирована, застойно-розового цвета, покрыта грязно-белого цвета чешуйками, наиболее выраженными на плечах, предплечьях и голенях (рис. 1). В подмышечных и паховых складках, на задней поверхности шеи кожа утолщена из-за наслоения плотных, толстых чешуек серого цвета, в локтевых и коленных сгибах наблюдаются очаги лихенификации. На разгибательных поверхностях плеч, предплечий и бедер имеются сливающиеся между собой коричневатосерые чешуйко-корочки, при отторжении которых обнажается яркая, гиперемированная поверхность, на местах расчесов видны единичные эрозии и линейные экскориаии. В области разгибательных поверхностей крупных суставов, а также мелких суставов кистей и стоп имеются участки гиперкератоза в виде наслоения роговых чешуек.



Рис. 1. Синдром Нетертона. Больной Р., 17 лет



Рис. 2. Деформация ногтевых пластин. Тот же больной (см. рис. 1)

Периферические лимфатические узлы в подмышечных и паховых областях увеличены до размера грецкого ореха, плотноэластической консистенции, визуализируются в виде конгломератов, не спаяны с кожей и подлежащими тканями, подвижны и безболезненны при пальпации.

Кожа лица гиперемирована, шелушится, чешуйки мелкие, светлые. В области бровей имеются единичные, ломкие светлые волосы, ресницы редкие. В периоральной и периорбитальной областях кожа мелкокоморщинистая, эктропиона нет. В области наружного слухового прохода видны плотные чешуйко-корочки серо-желтого цвета.

Волосистая часть головы покрыта массивными корками грязно-желтого цвета, волосы редкие, ломкие, очень тонкие, напоминают пушковые, в длину не более 4–5 см.

На коже ладоней и подошв отмечается выраженный гиперкератоз, отдельные подкожные пустулы с вялой крышкой в области кончиков пальцев кистей.

Все ногтевые пластины резко деформированы, с массивным подногтевым гиперкератозом, практически черного цвета, ногтевые валики отечны, застойно-красного цвета (рис. 2).

В общеклиническом анализе крови: эр. $3,1 \cdot 10^9$ /л, цв. пок. 0,6; СОЭ 17 мм/ч. Остальные показатели в пределах нормы. В общеклиническом анализе мочи, биохимическом анализе крови патологии не выявлено. Почечной, печеночной и эндокринной патологии не обнаружено. В соскобе с ногтевых пластин пальцев кистей и стоп грибки не найдены.

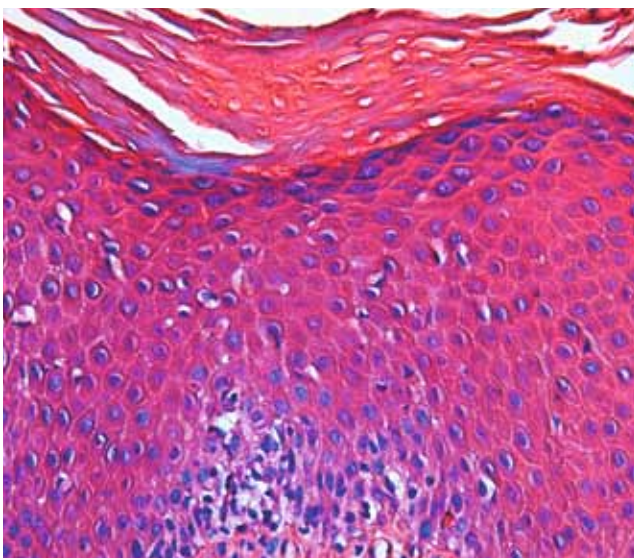


Рис. 3. Гистологическая картина кожи больного синдромом Нетертона. Гиперкератоз, очаговый паракератоз, гипергранулез, очаговый спонгиоз, неравномерный акантоз, отек дермы. $\times 200$

В биоптате кожи пациента С (рис. 3) наряду с гистологическими признаками небуллезной ихтиозiformной эритродермии наблюдали изменения, характерные для атопического дерматита. В эпидермисе отмечали компактный гиперкератоз с очагами паракератоза, неравномерный акантоз, незначительный папилломатоз. Расширенные воронки волосяных фолликулов заполнены орто- и паракератотическими клетками. Волосы отсутствовали или были дистрофически изменены. Зернистый слой местами утолщен до 4–5 рядов клеток, на отдельных участках истончен или отсутствовал. Наблюдался очаговую вакуольную дистрофию клеток базального и шиповатого слоев, очаговый спонгиоз. В паракератотических участках эпидермиса обнаруживали микровезикулы, заполненные серозным содержимым. В дерме выявляли резко выраженный отек в верхней ее части, расширение и повышенную пролиферацию кровеносных сосудов, *очагово-сливающиеся* лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью единичных эозинофильных гранулоцитов, выраженный экзоцитоз лимфоцитов.

На основании анамнеза, клинической картины болезни, данных патоморфологического исследования диагностирован синдром Нетертона.

Наблюдавшийся нами пациент получал лечение ацитретином в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение 1,5 мес. Положительная динамика кожного процесса в виде исчезновения зуда, уменьшения шелушения и интенсивности эритемы наблюдалась уже на 12-й день терапии и нарастала к концу 4-й недели приема препарата. Медленнее регрессировали гиперкератотические образования на коже разгибательных поверхностей конечностей в области суставов. Побочные эффекты в виде хейлита и сухости слизистых развились к концу 2-й недели приема препарата и сохранялись в течение всего курса лечения. Дальнейшее наблюдение было прекращено по причине переезда пациента в другой город.

Таким образом, из приведенного нами клинического примера видно, что дифференциальная диагностика при ихтиозiformных поражениях кожи может оказаться весьма сложной. Клинические проявления ихтиозов не всегда характерны, часто меняются с возрастом, а также под воздействием предыдущей общей и наружной терапии. Наше наблюдение примечательно тем, что пациент с рождения наблюдался с другим диагнозом — атопический дерматит и получал терапию гормональными и антигистаминными препаратами без значительной положительной динамики. Обращает на себя внимание, что у пациента под воздействием длительного приема препаратов железа по поводу сопутствующей железодефицитной анемии цвет ногтевых пластин на пальцах кистей и стоп изменился и стал практически черным, что ранее было расценено как проявление онихомикоза, по поводу которого больной получал длительные курсы лечения

противогрибковыми препаратами. Кроме того, у пациента не было выявлено изменений волос по типу трихорексиса — наиболее характерного признака синдрома Нетертона, отмечалось лишь резкое их поредение и дистрофия.

Суммируя все вышеизложенное, можно заключить, что своевременная диагностика редкого наследственного дерматоза — синдрома Нетертона возможна лишь с учетом всех результатов обследования: данных анамнеза, осмотра пациента и его родственников для установления характера наследования, патоморфологического исследования кожи, лабораторных анализов, что позволяет своевременно назначить адекватную терапию заболевания.

Литература

1. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина 1999; 2: 669–670.
2. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи (атлас). М.: Наука 2004; 14–15.
3. Патология кожи. Под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой, М.: Медицина 1993; 2: 15.
4. Суворова К.Н., Антоньев А.А. Генетически обусловленная патология кожи. Ростов-на-Дону, 1990; 284–285.
5. Lin SP, Huang SY, Tu ME, Wu YH, Lin CY, Lin HY, Lee-Chen GJ. Netherton syndrome: mutation analysis of two Taiwanese families. Arch Dermatol Res. 2007 Jun; 299(3):145–50. Epub 2007 Apr 6.
6. Serra-Guillen C, Torrelo A, Drake M, Armesto S, Fernandez-Llaca H, Zambrano A. Netherton syndrome Actas Dermosifiliogr. 2006 Jun; 97(5):348–50.
7. Sun JD, Linden KG. Netherton syndrome: a case report and review of the literature. Int. J Dermatol 2006 Jun; 45(6):693–7.
8. Bitoun E, Chavanas S, Irvine AD, Lonie L, Bodemer C, Paradisi M, Hamel-Teillac D, Ansai S, Mitsuhashi Y, Taueb A, de Prost Y, Zambrano G, Harper JI, Hovnanian A. Netherton syndrome: disease expression and spectrum of SPINK5 mutations in 21 families. J Invest Dermatol 2002 Feb; 118(2):352–61.
9. Sprecher E, Chavanas S, DiGiovanna JJ, Amin S, Nielsen K, Prendiville JS, Silverman R, Esterly NB, Spraker MK, Guelig E, de Luna ML, Williams ML, Buehler B, Siegfried EC, Van Maldergem L, Pfendner E, Bale SJ, Uitto J, Hovnanian A, Richard G. The spectrum of pathogenic mutations in SPINK5 in 19 families with Netherton syndrome: implications for mutation detection and first case of prenatal diagnosis. J Invest Dermatol 2001 Aug; 117(2):179–87.
10. Komarova E.A., Diatchenko L., Rokhlin O.W., Hill J.E., Wang Z.J., Krivokrysenko V.I., Feinstein E. and Gudkov A. Oncogene 1998; 17, 1089–1096.

Поступила в редакцию 15.01.2008

ЗАЩИТНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОЖИ

КАРТАЛИН®

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

Показания к применению:

- Псориаз
- Нейродермит
- Хроническая экзема
- Кератодермии

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 зарубежья: Украины и Казахстана.

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 3923
 телефон: (3822) 50-68-19, 50-68-59
 e-mail: kmg@mail.tomsknet.ru
 www.kartalin.ru



АТИПИЧНЫЕ И РЕДКИЕ ФОРМЫ ЧЕСОТКИ

Н.В. КУНГУРОВ, Т.А. СЫРНЕВА, Е.Б. КОРЮКИНА

Atypical and rare forms of scabies

N.V. KUNGUROV, T.A. SYRNEVA, YE.B. KORYUKINA

ФГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий» Екатеринбург;
Областное государственное учреждение «Свердловский областной кожно-венерологический диспансер»

В статье указывается на возрастание доли атипичных и редких форм чесотки в последнее десятилетие. Приводится клиническая и социальная характеристика группы больных (85 человек) с диагнозом чесотки «инкогнито». Представлены клинические наблюдения редких случаев чесотки (норвежской, буллезной форм чесотки, постскабиозной лимфоплазии), вызвавшие затруднения в диагностике у врачей-дерматовенерологов.

Ключевые слова: чесотка «инкогнито», постскабиозная лимфоплазия, норвежская чесотка, буллезная чесотка.

The article describes an increase in the share of atypical and rare forms of scabies for the past ten years. A clinical and social characteristic of a group of patients (85 patients) with the diagnosis of «scabies incognito» is given. Clinical observations of the following rare cases of scabies are given: Norwegian and bullous scabies, and postscabious lymphoplasia, which dermatovenereologists found out to be difficult in diagnostics.

Key words: scabies incognito, postscabious lymphoplasia, Norwegian scabies, bullous scabies.

В настоящее время чесотка остается одним из наиболее частых инфекционных дерматозов. Заболевание встречается во всех странах мира, в любом возрасте и в любой социально-экономической и этнической группе [1–8]. Ежегодно во всем мире регистрируется 300 млн случаев заболевания [13, 16]. По данным официальной статистики, заболеваемость чесоткой в России сохранялась на стабильно высоком уровне и за пятилетний период (2002–2006) происходило медленное снижение заболеваемости (2002 г. — 148 сл. на 100 000 населения; 2006 г. — 129,7 на 100 000 населения). Однако официально регистрируемая заболеваемость чесоткой не отражает истинный ее уровень. Имеют место случаи недоучета заболеваемости при обращении больных к врачам различных специальностей как государственных, так и частных медицинских учреждений, а также при самолечении пациентов [1, 4, 6–9, 14].

В постперестроечный период учреждения здравоохранения резко ослабили работу по выявлению и профилактике чесотки среди населения. Нежелание проводить противоэпидемические мероприятия в очагах чесотки привело к тому, что врачами разных специальностей, в том числе и дерматовенерологами, даже при типичной клинике не ставится правильный диагноз, а больные ведутся с диагнозами: атопический дерматит, крапивница, укусы насекомых, хотя лечение проводится противочесоточными препаратами [1, 4, 6–9].

На основании отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Чесотка» выделяют несколько

клинических разновидностей чесотки: типичная, без ходов, норвежская, чесотка «чистоплотных», или чесотка «инкогнито», постскабиозная лимфоплазия кожи, псевдосаркоптоз. В последние годы остается преобладающей типичная форма чесотки [1, 3, 7, 8]. И тем не менее частота атипичных форм заболевания резко возросла [2, 8, 9]. Это относится к чесотке чистоплотных («инкогнито»). При данной форме заболевания больных беспокоит умеренный или сильный зуд при минимальных высыпаниях на коже. Последнее обстоятельство значительно затрудняет диагностику. Эта форма встречается не только у лиц, часто моющихся в быту или по роду своей производственной деятельности, но и у больных, практикующих самолечение как антигистаминными и снотворными препаратами, стероидными мазями, так и противочесоточными средствами [7, 8].

По нашим клиническим наблюдениям, чесотка «инкогнито» более характерна для социально адаптированных, материально обеспеченных слоев населения. Так, при анализе 85 амбулаторных карт пациентов в возрасте от 15 до 72 лет, получавших лечение в Свердловском областном кожно-венерологическом диспансере за период 2006–2008 гг., с лабораторно подтвержденным диагнозом «чесотка» и имевших крайне скудные папуловезикулезные высыпания на коже туловища и конечностей, выявлено, что 65,34% заболевших имели высшее или среднее специальное образование. Средний возраст пациентов составил $34,8 \pm 6,8$ года. Из них 83,71% до обращения к дерматологу лечились самостоятельно противоаллергическими и акарицидными препаратами, используя в качестве источника информации о клинических симптомах и лечении заболевания сведения, полученные в сети Интернет,

и/или консультации сотрудников аптеки. Длительность случая заболевания в этой группе составляла от 3 нед. до 10 мес. (средняя длительность — 3,5 мес.). Учитывая длительное течение заболевания, отсутствие своевременной диагностики и лечения, можно сделать вывод, что больные чесоткой «инкогнито» являются скрытым резервуаром возникновения многочисленных очагов заболевания и эпидемиологически наиболее опасной группой.

Другой формой чесотки, частота которой в последние годы резко возросла, является норвежская (корковая, крустозная). Заболевание характеризуется массивными корками грязно-желтого или бурого-черного цвета, толщиной от нескольких миллиметров до 2–3 см, множественными полиморфными высыпаниями, выраженным ладонно-подошвенным гиперкератозом, поражением ногтей [3, 6, 10, 17]. Очаги поражения характеризуются скоплением очень большого количества чесоточных клещей, находящихся под массивными корками и чешуйками. Для этой формы характерным является полное отсутствие зуда. Заболевание развивается на фоне иммунодефицита и иммуносупрессивных состояний, длительного приема гормональных и цитостатических препаратов, нарушения периферической чувствительности, конституциональных аномалий

ороговения, у пациентов с болезнью Дауна, слабоумием, сенильной деменцией, СПИД [2, 4, 5, 7, 17].

За период 2003–2008 гг. под нашим наблюдением находились 23 больных норвежской чесоткой. Следует подчеркнуть, что у 2 пациентов отмечалась реинфекция норвежской чесотки, которая повторно развилась через 2 года после клинического и этиологического излечения и окончания срока диспансерного наблюдения (6 мес.). Из 23 пациентов 21 проживал в психоневрологических интернатах и домах инвалидов. Норвежская чесотка развивалась на фоне тяжелых психических и соматических заболеваний (болезнь Дауна, хронический алкоголизм, ВИЧ-инфекция). Впервые случай норвежской чесотки диагностирован после смерти больной при проведении патологоанатомической экспертизы. Больной после вскрытия установлен патологоанатомический диагноз: основное заболевание: норвежская чесотка, ихтиоз. Осложнения: диффузный жировой гепатоз, анемия, паренхиматозная дистрофия внутренних органов, кахексия. Фоновое заболевание: болезнь Дауна: нарушение архитектоники коры головного мозга. Сопутствующие заболевания: хронический бронхит, туберкулезный плеврит. При проведении посмертного эпидемиологического расследования установлено, что начиная с 11-летнего



Рис. 1. Поражение кисти при норвежской чесотке у больного болезнью Дауна



Рис. 2. Поражение кожи, ониходистрофия кистей и стоп при норвежской чесотке у больной болезнью Дауна, 30 лет

возраста умершей больной ставились в различные годы следующие диагнозы: нейродермит, кератодермия, себорейный дерматит, глубокий микоз. В истории болезни присутствуют записи о неоднократных курсах традиционного лечения по поводу чесотки. На основании этих данных можно предположить, что продолжительность норвежской чесотки у больной составляла около 13 лет.

В течение последнего года жизни состояние женщины прогрессивно ухудшалось, кожный покров был полностью покрыт корковым «панцирем», из-за чего нарастала интоксикация, от последствий которой, по данным патологоанатомической экспертизы, больная скончалась. При жизни диагноз норвежской чесотки установлен не был.

Приводим описание двух других клинических случаев норвежской чесотки. Больная К., 30 лет, и больной С., 31 год. На момент первичного осмотра у пациентов резко выражены симптомы общей интоксикации, снижена двигательная и психоэмоциональная активность. Кожные покровы сухие, частично гиперемированы, местами бледные, умеренно инфильтрированы, с небольшим количеством экскориаций. В области ладоней (рис. 1), подошв (рис. 2), голеней, волосистой части головы имеются массивные корковые наслоения желтовато-серого

цвета. На туловище и верхних конечностях располагаются очаги с четкими границами до 6–8 см в диаметре, покрытые массивными корками с трещинами (рис. 3). Ногти на пальцах кистей и стоп гипертрофированы, рыхлые, тусклые, выражен подногтевой гиперкератоз. При микроскопическом исследовании во всех локализациях, в том числе ногтевых пластинках, обнаружено большое количество (до 50 в одном поле зрения) особей чесоточного клеща в разных стадиях развития. Больные получили несколько курсов кератолитических (5–10% салициловая мазь, крем «Топик-10») и противочесоточных («Медифокс», «Спрегаль») препаратов. Для устранения сухости кожи использовали «Топикрем», ногтевой гиперкератоз устраняли при помощи препарата «Микоспор: набор для ногтей». Курс лечения делагилом по 0,25 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, с нашей точки зрения, оказался неэффективным. После проведения шести курсов противочесоточного лечения у больного С. сохранился лишь гиперкератоз стоп и ладоней, у больной К. — единичные очаги, напоминающие псориазические бляшки. Тем не менее на волосистой части головы, ногтях, коже туловища, где отмечалась лишь выраженная сухость, при лабораторном исследовании был обнаружен чесоточный клещ. Данное обстоятельство послужило основанием для назначения двух курсов терапии противоскабиозными и кератолитическими препаратами. Общая длительность лечения чесотки составила 4 мес. В результате терапии у пациентов констатировано клиническое и этиологическое излечение, восстановление двигательной и психоэмоциональной активности.

В связи с эпидемической вспышкой чесотки в психоневрологическом интернате в 2005 г. были проведены внеплановые осмотры пациентов домов-интернатов психоневрологического профиля. При этом в 4 из 5 домов-интернатов выявлены 9 больных норвежской чесоткой. Все больные, которым был установлен диагноз норвежской чесотки (длительность заболевания от 2 до 10 лет), наблюдались у дерматолога с различными диагнозами: распространенный себорейный дерматит, распространенный аллергический дерматит, ониходистрофия, микоз стоп, онихомироз, кератодермия.

Другой редкой формой чесотки, доля которой увеличилась в последние годы, является узелковая чесотка (постскабиозная лимфоплазия). Она характеризуется появлением зудящих узелков красного, розового или коричневого цвета. На поверхности новых узелков можно обнаружить чесоточные ходы. Причиной ее возникновения является особая предрасположенность кожи отвечать на воздействие раздражителя реактивной гиперплазией лимфоидной ткани в местах наибольшего ее скопления [2–5, 7, 8]. При патогистологическом исследовании выявляется картина лимфоидной инфильтрации, нередко с наличием лимфоидных фолликулов,



Рис. 3. Поражение волосистой части головы, гладкой кожи при норвежской чесотке у больной болезнью Дауна, 30 лет

напоминающих фолликулы лимфатического узла. В лимфоцитарных инфильтратах присутствуют гистиоциты, эозинофилы, выражена макрофагальная реакция [4, 5]. Чаще всего высыпания преобладают на мошонке, половом члене, ягодицах, локтях [2–5, 8].

Под нашим наблюдением находилась девочка в возрасте 8 мес. с множественными элементами диаметром до 1 см на коже стоп (рис. 4), которые сохранялись после окончания лечения чесотки в течение 2 мес. Подобные узелковые элементы часто встречаются у детей в возрасте от 2 до 6 лет, преимущественно в области шеи, ушных раковин (рис. 5).

Представляет клинический интерес наблюдение пациентки 45 лет с множественными узелковыми элементами диаметром до 0,5 см на туловище и конечностях, в том числе в межпальцевых промежутках на кистях. При этом количество мелко папулезных и везикулезных элементов, а также экскориаций было скудным. К моменту первичной консультации длительность заболевания составляла 8 мес., за этот период диагноз чесотки не ставился. Клинический диагноз подтвержден нахождением клеща в узелковых элементах.

Помимо описанных выше атипичных форм чесотки мы наблюдали такую редкую ее разновидность, как буллезная чесотка. Клинически и гистологически эта форма имитирует пемфигоид. В научной литературе описано около 20 случаев этого заболевания [11, 15]. Приводятся данные, что подобная форма наиболее часто развивается у детей и подростков на фоне иммунодефицита. Имеется несколько сообщений в литературе о развитии заболевания у взрослых на фоне иммунодефицитных

состояний, в том числе у лиц пожилого возраста. При этом в 57% случаев первоначально устанавливался неверный диагноз, а именно буллезный пемфигоид [15, 18]. Существуют различные теории развития этого феномена. Ряд авторов связывают появление буллезных элементов с присоединением суперинфекции, а именно *Staphylococcus aureus* [20]. Однако такой механизм развития встречается редко, так как при проведении бактериологического исследования содержимого пузырей *Staphylococcus aureus* обнаруживается лишь у небольшой части пациентов [15]. Другие исследователи предполагают аутоиммунную природу развития данного феномена, согласно которой чесоточный клещ является триггерным фактором, приводящим к выработке реактивных аутоантител кожи, которые сохраняются в крови и после эрадикации из организма антигена [15, 19, 21]. По данным S. Veraldi и соавт. [19], аутоиммунный ответ развивается вследствие перекрестных реакций между антигенами *Sarcoptes scabiei* и базальной мембраны кожи. По данным E. Vornhovec и соавт. [12], причиной буллезной чесотки является повреждение базальной мембраны кожи чесоточным клещом механически и/или путем воздействия протеолитических ферментов. Согласно третьей, аллергической, гипотезе попадание *Sarcoptes scabiei* и продуктов его жизнедеятельности в организм человека индуцирует развитие гиперчувствительности организма и запускает каскад аллергических реакций [22]. Эта теория объясняет выявление у больных с данной формой чесотки высокого уровня эозинофилов в крови и содержимом пузыря.



Рис. 4. Множественная скабиозная лимфоплазия в области стоп у девочки 8 месяцев



Рис. 5. Скабиозная лимфоплазия в области ушной раковины у мальчика 6 лет

Мы наблюдали трех больных буллезной чесоткой, выявленных в 2006–2007 гг. Во всех трех случаях диагноз лабораторно подтвержден нахождением чесоточного клеща в пузырьных элементах. После назначения противочесоточных препаратов у них достигнуто полное излечение.

Приводим эти наблюдения.

Больная М., 56 лет, обратилась на прием с жалобами на интенсивный зуд в вечернее и ночное время в течение 2 мес. До обращения в специализированное учреждение по назначению дерматовенеролога по месту жительства принимала антигистаминные препараты, использовала противозудную «болтушку». При первичном осмотре высыпания на коже выглядели крайне скудными. Имелись лишь единичные эскориации в области грудной клетки и на правой кисти в межпальцевом промежутке в виде сгруппированных пузырьных элементов диаметром до 3 мм (рис. 6). На основании клинических данных установлен предварительный диагноз «чесотка», хотя при исследовании чесоточный клещ не обнаружен. Пациентке проведено пробное лечение препаратом «Медифокс», в результате которого интенсивность зуда снизилась, но буллезные элементы увеличились в размерах до 5–7 мм. При повторном лабораторном исследовании в содержимом пузыря обнаружен чесоточный клещ. Больной назначен повторный курс «Медифокса», после которого клинические проявления заболевания полностью регрессировали.

Больной А., 48 лет. Болен в течение 4 нед. На момент первичного осмотра пациент предъявлял жалобы на умеренный зуд преимущественно в вечер-

ний период. При осмотре на кистях имелись пузыри с напряженной покрышкой диаметром до 3 см с серозным либо гнойным содержимым (рис. 7). На туловище, нижних конечностях наблюдали единичные папуловезикулезные элементы, эскориации. Больной госпитализирован в клинику для проведения стационарного лечения.

Больная С., 8 лет, больна в течение 3,5 мес. Выявлена при прохождении обследования по поводу васкулита на приеме детского дерматолога по месту жительства. На момент первичного осмотра предъявляла жалобы на слабый зуд вне зависимости от времени суток. Высыпания локализовались преимущественно в области локтей, коленей, кистей, стоп. На коже имелись папулезные и везикулезные высыпания с геморрагическим содержимым, а также пузыри диаметром 0,3–1 см с серозным и геморрагическим содержимым. Клинические проявления заболевания благополучно регрессировали после проведения двух курсов лечения препаратом «Спрегаль».

На основании приведенных данных можно заключить, что в последнее десятилетие значительно увеличилась доля атипичных и редких форм чесотки, клинические проявления которых имитируют ряд других заболеваний кожи и нередко приводят к диагностическим ошибкам. В связи с этим необходимо повышение информированности врачей всех специальностей о клинических проявлениях различных форм чесотки с целью своевременного распознавания заболевания и осуществления необходимых лечебных и противоэпидемических мероприятий.



Рис. 6. Пузырные высыпания при чесотке у больной М. 56 лет



Рис. 7. Крупнобуллезные высыпания при чесотке у мужчины 48 лет

Литература

1. Альбанова В.И. Чесотка: опыт лечения больных в научном дерматологическом центре «Ретиноиды». В.И. Альбанова. Вестн. дерматол. и венерол. 1999; 2: 39–42.
2. Потекаев Н. С. Постскабиозная лимфоплазия. Н.С. Потекаев, О.Л. Иванов, Ю.В. Сергеев. Вестн. дерматол. и венерол. 1979; 7: 47–52.
3. Отраслевой Стандарт. Протокол ведения больных. Чесотка. Утвержден приказом Минздрава РФ от 24.04.2003 г. № 162.
4. Сергеев Ю.В. Современные клинико-иммунологические особенности чесотки и новые подходы к ее диагностике и терапии. Ю.В. Сергеев. Иммунопатология. 2000; 4: 102–107.
5. Сергеев Ю.В. Доброкачественная лимфоплазия кожи (Новое в клинике, морфологии и лечении). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1982; 1–24.
6. Соколова Т.В. Случай норвежской чесотки у больной гипопаратиреозом. Т.В. Соколова, Н.Е. Сизов, Н.А. Негородова. Вестн. дерматол. и венерол. 1990; 10: 67–70.
7. Соколова Т. В. Чесотка с позиции практического врача. Т.В. Соколова. Врач. 2006; 2: 69.
8. Соколова Т.В., Лопатина Ю.В. Паразитарные дерматозы: чесотка и крысиный клещевой дерматит. М: Бином. 2003; 120.
9. Суворова К.Н. Чесотка у детей. К.Н. Суворова, Р.Б. Опарин, Т.А. Сысоева, О.Б. Тамразова, Т.Н. Гришко. Вопр. практич. педиатр. 2006; 1: 4: 117–123.
10. Халемин Я.А. Норвежская (корковая) чесотка. Я.А. Халемин, М.М. Кохан, А.Г. Ивашкевич, О.Н. Курилко, Д.П. Бабкин. Вестн. дерматол. и венерол. 1998; 6: 29–30.
11. Ansarin H. Scabies presenting with bullous pemphigoid-like lesions. H Ansarin, MH Jalali, S Mazloomi, R Soltani-Arabshahi, R Setarehshenas. Dermatol Online J 2006; Jan 27; 12(1): 19.
12. Bornhevd E. Bullous scabies and scabies-triggered bullous pemphigoid. E Bornhevd, K Partsch, MJ Flaig, G Messer. Hautarzt. 2001; Jan; 52(1): 56–61.
13. Chosidow Olivier MD. Scabies and pediculosis. Olivier Chosidow MD. THE LANCET 2000; 355: Issue 9206: 818.
14. Cox N H. Permethrin treatment in scabies infestation: importance of the correct formulation. N H Cox, consultant. BMJ 2000 Jan 1; 320(7226): 37–38.
15. Habib Ansarin MD. Scabies presenting with bullous pemphigoid-like lesions. Habib Ansarin MD, Mir Hadi Aziz Jalali MD, Shadi Mazloomi MD, Razieh Soltani-Arabshahi MD, Roya Setarehshenas MD. Dermatology Online Journal 2005; 12 (1): 19.
16. Hengge UR Scabies: a ubiquitous neglected skin disease. UR Hengge, BJ Currie, G Juger, O Lupi, RA Schwartz. Lancet Infect Dis. 2006; Dec; 6(12): 769–79.
17. Yamamoto T. Nosocomial infection of scabies in national hospitals and sanatoria in Japan. T Yamamoto, H Miura, K Nakashima. Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 2004; Jul; 41(4): 408–13.
18. Jena DK. Bullous scabies in a patient on anticancer therapy. DK Jena, ML Dash, R Chhetia. IJDVL. 2005; 71: Issue 1: 53–54.
19. Veraldi S, Scarabelli G, Zerboni R, Pelosi A, Gianotti R. Bullous scabies. Acta Derm Venereol. 1996 Mar; 76(2): 167–8.
20. Ostlere LS Scabies associated with a bullous pemphigoid-like eruption. LS Ostlere, D Harris, MH Rustin. Br J Dermatol. 1993; Feb; 128(2): 217–9.
21. Said S. Localized bullous scabies. Uncommon presentation of scabies. S Said, S Jay, J Kang, WH Liem, JL Jensen, EW Jeffes 3rd. Am J Dermatopathol. 1993; 15(6): 590–3.

Поступила в редакцию 15.04.2008

ИТРАЗОЛ® (Итраконазол)

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНИХОМИКОЗОВ

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



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



Горячая линия: 8-800-2000-305

ОСОБЕННОСТИ АНГИОГЕНЕЗА И ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ПСОРИАЗОМ

Н.Н. МУРАШКИН, Л.П. МАЗИТОВА, Л.С. НАМАЗОВА

Particular features of angiogenesis and substantiation of nosotropic treatment of children suffering from psoriasis

N. MURASHKIN, L. MAZITOVA, L. NAMAZOVA

ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Департамента здравоохранения Краснодарского края, Краснодар; ГУ «Научный центр здоровья детей РАМН», Москва

Приводятся результаты изучения и дается оценка состояния ангиогенеза у детей, страдающих псориазом. Выявлено достоверное повышение уровня экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста и инсулиноподобного фактора роста I у всех обследованных больных. Повышение уровня инсулиноподобного фактора роста II во всех возрастных группах было недостоверным. Установлено преобладание пролиферативного характера воспаления при псориазе у детей. Уровень экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста и инсулиноподобного фактора роста I коррелирует с тяжестью клинических проявлений псориаза, возрастом больного и не зависит от формы заболевания. Применение адеметионина в качестве монотерапии дает выраженный терапевтический эффект при всех формах псориаза у детей, проявляющийся положительной коррекцией нарушений ангиогенеза и динамикой кожного патологического процесса.

Ключевые слова: псориаз, дети, ангиогенез, сосудистый эндотелиальный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста, адеметионин.

Results of the study are given, and the angiogenesis condition in children suffering from psoriasis is assessed. A reliable increase in the expression level for the vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor I was observed in all patients who were under examination. The increase in the level of insulin-like growth factor II was questionable in all of the age groups. The proliferative nature of inflammations at psoriasis in children was ascertained.

The expression level for the vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor I correlates with the severity of clinical manifestations of psoriasis and patient's age, and does not depend on the form of the disease.

Ademetionine as a monotherapy produces an evident therapeutic effect for all forms of psoriasis in children, which appears in the form of positive correction of angiogenesis abnormalities and dynamics of the skin pathological process.

Key words: psoriasis, children, angiogenesis, vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factors, ademetionine.

Псориаз в детском возрасте остается одной из актуальных проблем детской дерматологии, что обусловлено его хроническим, часто рецидивирующим течением, недостаточной эффективностью терапии, развитием тяжелых форм заболевания, приводящих к инвалидности [5, 13].

В общей структуре дерматологической патологии доля пациентов с псориазом составляет 12–15%, среди детей его удельный вес колеблется от 8 до 15%, среди госпитализированных детей — от 22 до 30% [1, 4, 5].

В последние годы, нередко манифестируя в раннем детском возрасте, псориаз отличается упорным течением, торпидным к проводимой терапии, с развитием не характерных для детского возраста форм — эритродермической, артропатической, пустулезной [1, 4, 5, 13].

Псориаз является дерматозом мультифакторной природы, с доминирующим значением в развитии генетических факторов, нарушений антиоксидантной системы, нейроиммунологических механизмов. Однако этиология и роль этих факторов в патогенезе псориаза неоднозначны и остаются окончательно невыясненными [2, 4, 5, 9].

Современные исследования, посвященные возникновению и динамике прогрессирования псориазического процесса у взрослых, показали, что одним из важных факторов, определяющих патогенез этого заболевания, является нарушение ангиогенеза (несбалансированная васкуляризация) [3, 7, 8]. Ангиогенез — процесс образования кровеносных капилляров из предшествующих капиллярных отростков и организации их в сосудистую сеть [3]. В настоящее время большое внимание уделяется проблеме ангиогенеза при псориазе, так как не вызывает сомнения тот факт, что формирующаяся псориазическая бляшка не может развиваться и расти без образования в ней разветвленной сети сосудов, обеспечивающих снабжение активно пролиферирующих

клеток кислородом и питательными веществами [3, 6, 12, 13, 14]. Интерес к этой проблеме возник относительно давно, однако до последнего времени основной характеристикой активности ангиогенеза в коже больных псориазом являлась микроскопическая оценка плотности сосудов в биоптатах кожи (микрососудистой плотности) [6]. В результате изучения молекулярных механизмов ангиогенеза, интенсивно развивавшегося в последние 5–10 лет, было продемонстрировано наличие ряда регуляторных ангиогенных и антиангиогенных факторов, динамический баланс которых обеспечивает формирование и распространение новых сосудов внутри кожи при псориазической болезни [14], что играет важную роль в механизмах инициации и хронизации этого недуга. Одними из мощных промоторов ангиогенеза являются сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) и инсулиноподобные факторы роста I и II типов (ИПФР-I, -II) [3, 8, 10–12, 14–16]. Несмотря на большой интерес исследователей к этому аспекту патогенеза псориаза, у детей указанные механизмы в доступной нам литературе не освещались. Лечение псориаза в детском возрасте также представляет весьма сложную задачу. Разработанные в последние десятилетия преформированные и супрессивные методы терапии (ПУВА-терапия, системная цитостатическая терапия и др.) не всегда могут быть использованы у детей, особенно младшего возраста [1, 2, 5]. Ограниченность методов лечения обосновывает целесообразность и актуальность разработки методов комплексной терапии с включением патогенетически обоснованных лекарственных средств.

Распространенность псориаза, недостаточная изученность патогенетической роли нарушений процессов ангиогенеза в детском возрасте и необходимость совершенствования терапии данного заболевания у детей обусловили проведение настоящего исследования.

Нами были изучены особенности ангиогенеза у детей в возрасте от 5 до 17 лет, страдающих псориазом. С этой целью определяли уровень экспрессии СЭФР и ИПФР-I и -II в сыворотке крови до и после лечения.

Тяжесть псориаза и эффективность терапии оценивали по индексу PASI.

Средний возраст пациентов составил $12,5 \pm 4,5$ года. Девочек было 143 (57,2%), мальчиков — 107 (42,8%), что указывает на более частое заболевание псориазом девочек, подтверждаемое данными литературы [1, 13].

Группу контроля составили 20 детей, сопоставимых по возрасту и антропометрическим данным, не имеющих изменений на коже.

Длительность заболевания на момент взятия под наблюдение варьировала от 1 мес. до 10 лет и в среднем составила $3,8 \pm 3,7$ года. Псориаз возникал в любом возрасте, но наиболее часто в 14–15 и 6–7 лет.

Учитывая особенности кожи в разные возрастные периоды, клинические проявления заболевания, для дальнейшего анализа пациенты были сгруппированы в следующие возрастные группы: ранний детский (0–3 года), дошкольный (3–7 лет), младший школьный (7–11 лет), подростковый (12–17 лет).

Поскольку на выработку СЭФР, ИПФР-I и -II значительное влияние оказывают половые стероидные

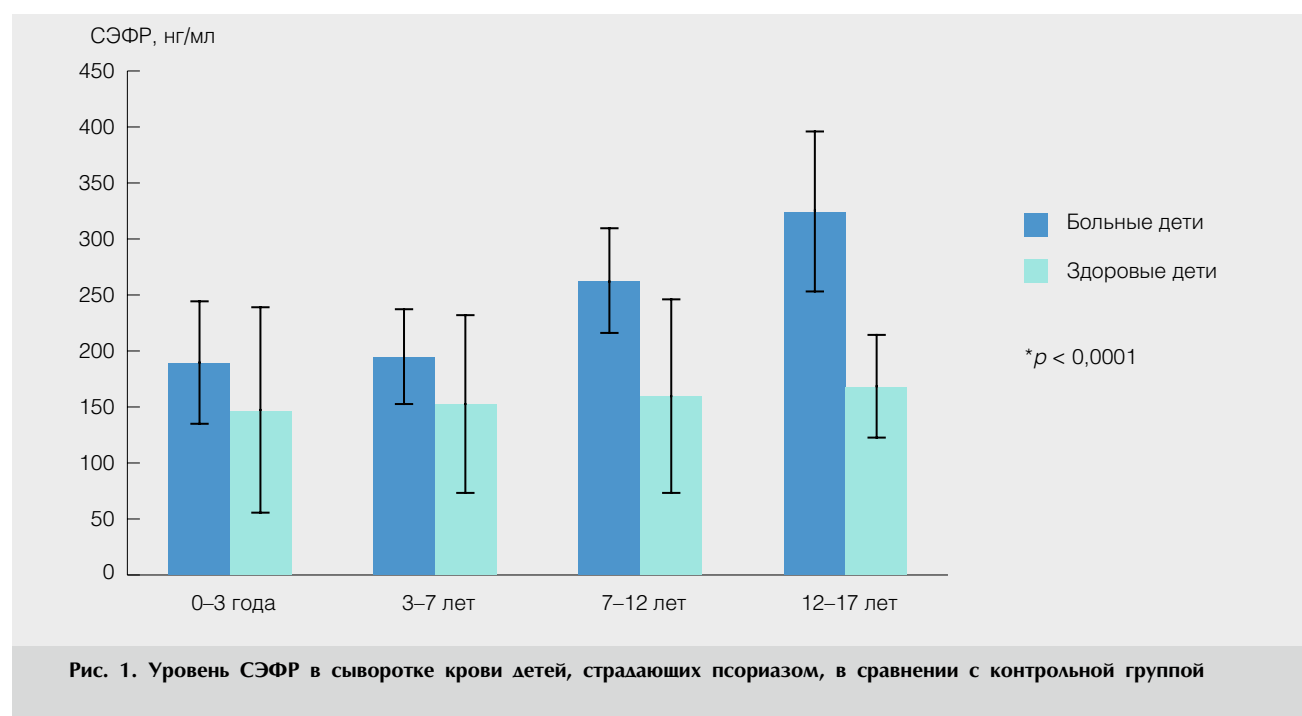


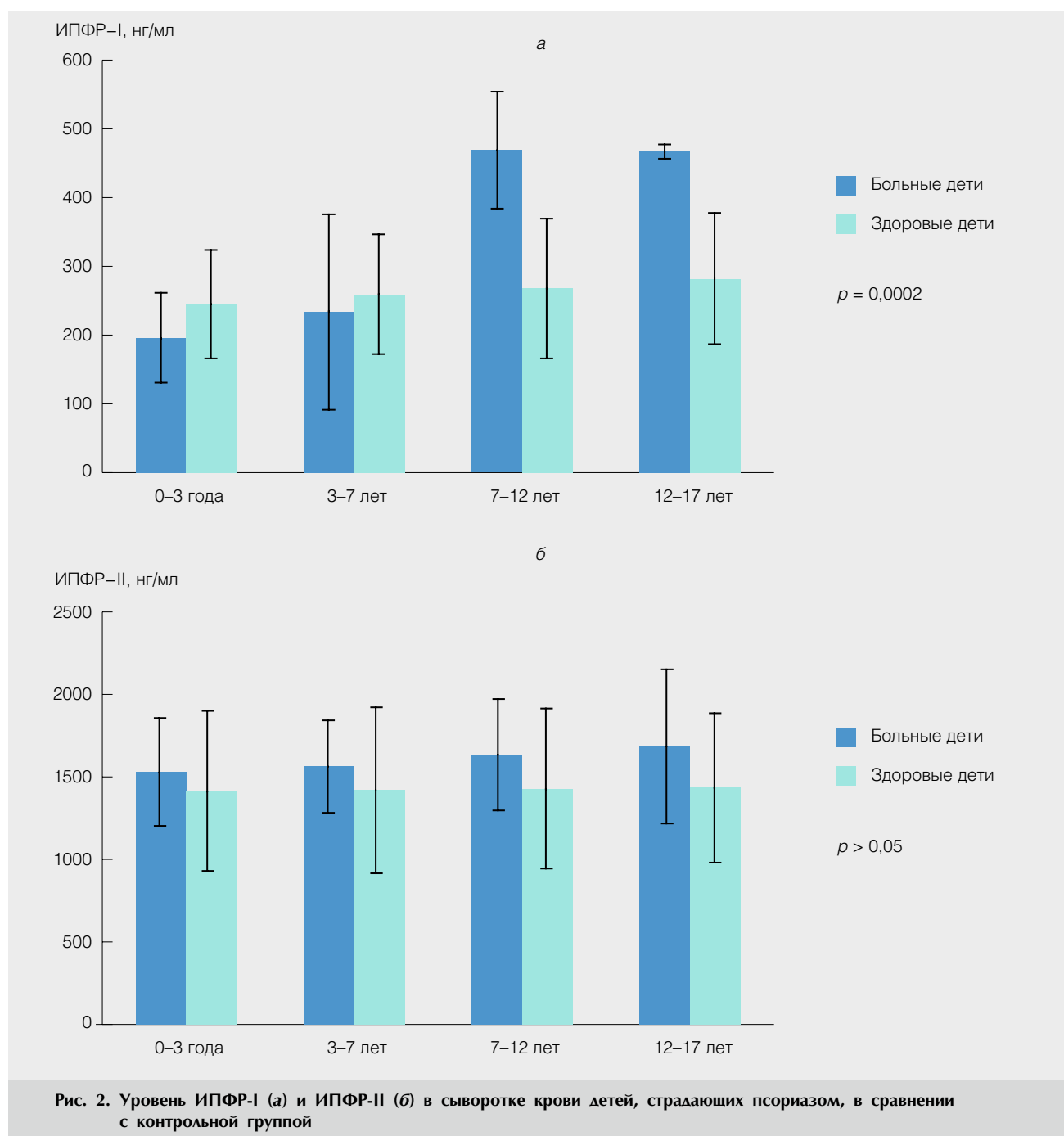
Рис. 1. Уровень СЭФР в сыворотке крови детей, страдающих псориазом, в сравнении с контрольной группой

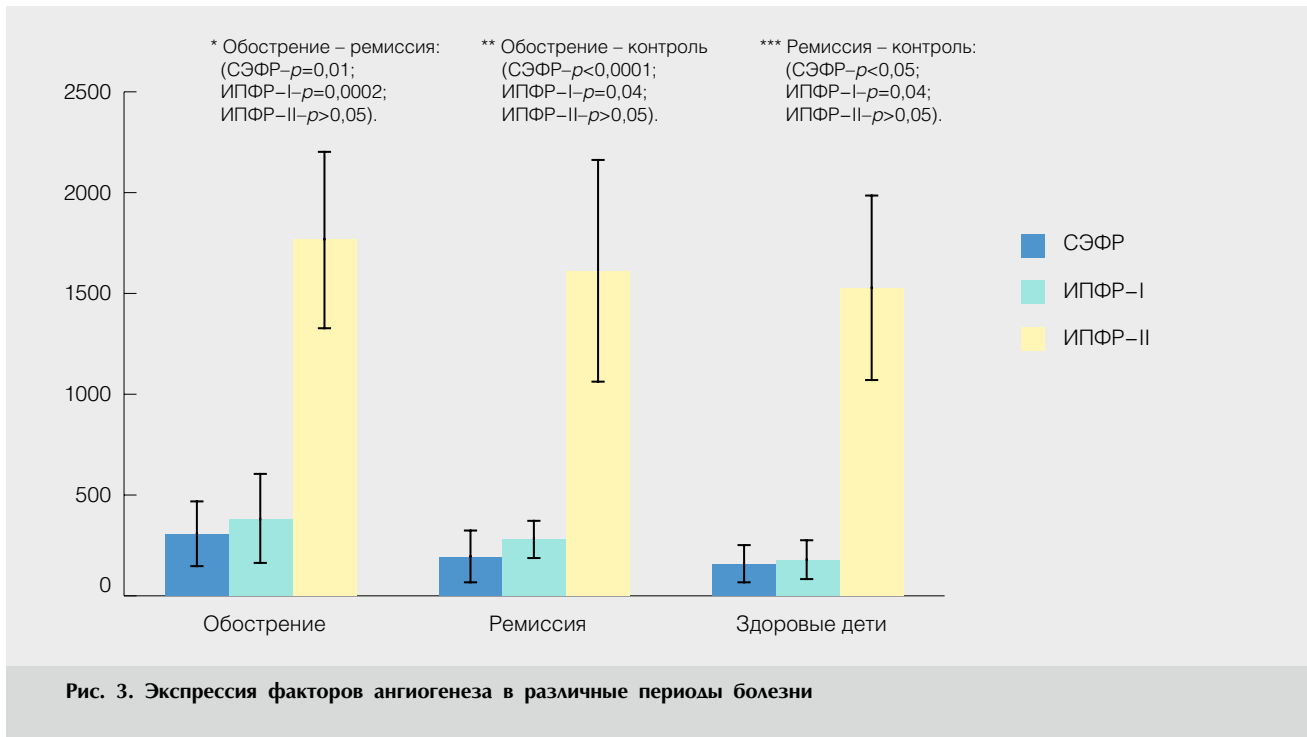
гормоны и, в особенности, соматотропный гормон, мы сочли необходимым исследовать и оценить эти факторы отдельно в каждой возрастной группе.

Сравнительный анализ средних показателей уровня экспрессии факторов ангиогенеза свидетельствовал о достоверном увеличении показателей СЭФР и ИПФР-I ($p < 0,0001$ и $0,0002$ соответственно) у детей, страдающих псориазом, по сравнению с таковым в группе контроля. При этом наиболее высокие показатели повышения уровня этих факторов отмечались у детей старших возрастных групп,

с более тяжелым течением заболевания (рис. 1, 2, а). Уровень ИПФР-II у детей, страдающих псориазом, был незначительно повышен по сравнению с контрольной группой, но ни в одной возрастной группе это повышение не было достоверным (рис. 2, б), и его величины мало отличались от таковых у здоровых детей.

Установлена прямая корреляция между повышением уровня СЭФР ($r = 0,53$, $p = 0,01$), ИПФР-I ($r = 0,49$, $p = 0,03$), тяжестью и активностью клинических проявлений болезни (рис. 3).





В то же время не удалось установить взаимосвязь тяжести болезни и уровня экспрессии ИПФР-II ($r=0,12$, $p>0,05$) (см. рис. 3).

Содержание СЭФР и ИПФР-I в сыворотке крови детей с псориазом также имело корреляцию с возрастом пациентов и было наиболее повышено у подростков 12–17 лет в сравнении с группами младшего возраста ($r=0,78$ и $0,85$ соответственно), где концентрация данных факторов была ниже.

Содержание ИПФР-II также повышалось с возрастом ($r=0,68$), но его показатели мало отличались от показателей группы контроля во всех возрастных группах.

Таким образом, учитывая, что СЭФР приводит к стимуляции пролиферативной активности эндотелия, ИПФР-I способствует делению клеток, повышая секрецию веществ, принимающих участие в фазе G_1 митоза (фаза пререпликации), а ИПФР-II индуцирует синтез интерлейкина 6, играющего одну из ключевых ролей в запуске каскада иммунных реакций. Полученные результаты исследования указывают на преобладание пролиферативного характера воспаления и второстепенную роль иммунных механизмов в развитии псориаза в детском возрасте, что ставит под сомнение целесообразность использования системных и топических стероидных препаратов в лечении псориаза у детей. В этой связи важное значение приобретает патогенетическая ангиогенная терапия. Доказательством данного постулата являются результаты, полученные при исследовании ретиноидов, эффективность которых при псориазе была обнаружена случайно, а механизм их действия

длительно оставался неясен. Недавно выяснен механизм их антипсориазического действия, основанный на блокировании экспрессии СЭФР [17, 18].

Таким образом, становится понятной необходимость поиска новых безопасных препаратов, обладающих указанной активностью, которые могли бы эффективно применяться в детском возрасте.

С учетом выявленных нарушений ангиогенеза у детей, больных псориазом, а также того факта, что основная часть СЭФР и ИПФР-I синтезируется в печени и этот процесс находится под контролем гипоталамо-гипофизарной и нервной систем, нам представилось целесообразным и патогенетически обоснованным изучить и оценить клиническую эффективность препарата адеметионина (гептрал), механизм действия которого направлен на коррекцию многих патогенетически значимых механизмов развития псориаза.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) представляет собой эндогенно синтезируемую из метионина и аденозина аминокислоту, встречающуюся во всех тканях и жидких средах организма, которая обладает широким спектром метаболического действия: гепатопротективным, антиоксидантным, нейромедиаторным, противовоспалительным, детоксицирующим, регенерирующим.

Для оценки эффективности адеметионина при лечении псориаза 80 обследованных детей наблюдаемой группы были разделены на две подгруппы: 1-я — 50 детей, которые в качестве системной монотерапии получали адеметионин (гептрал), 2-я — 30 пациентов, получавших традиционную терапию

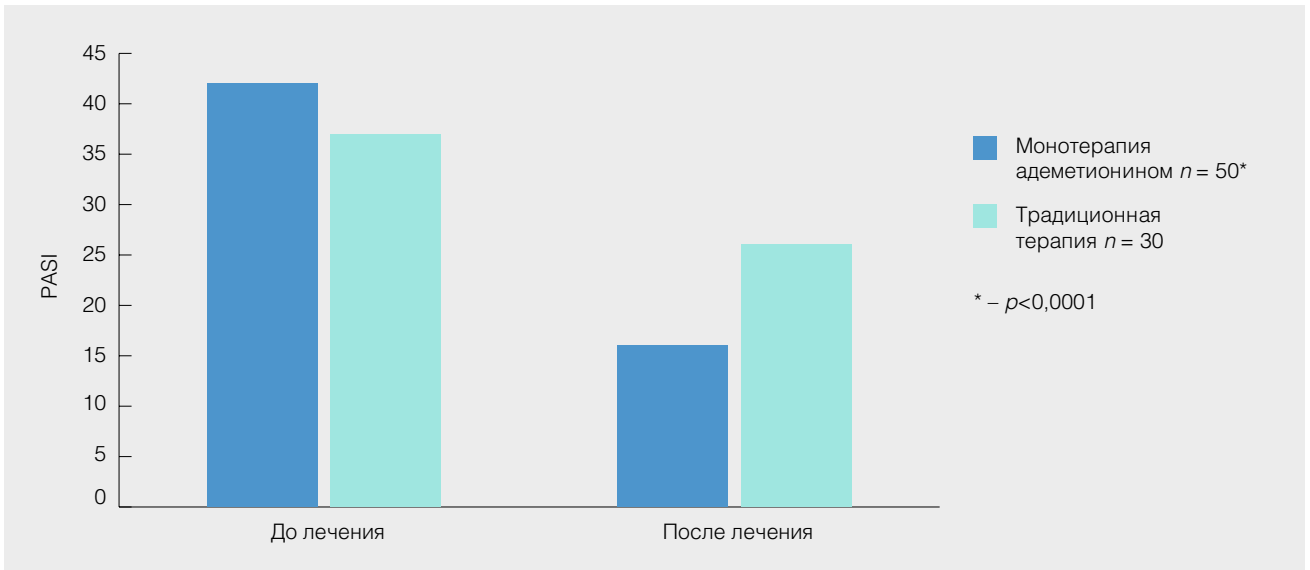


Рис. 4. Сравнительная эффективность терапии (по индексу PASI)

(дезинтоксикационную, седативную, витаминотерапию). Обе подгруппы были сопоставимы по возрасту и активности кожного патологического процесса.

Лечение адеметионином проводилось в два этапа: на первом этапе (стационарное лечение) в зависимости от тяжести заболевания гептрал назначался внутривенно или внутримышечно в суточной дозе 10–15 мг/кг 1 раз в сутки в течение 10–15 дней. На втором этапе (амбулаторное лечение) больные переводились на пероральный прием таблеток адеметионина в суточной дозе 15–20 мг/кг 1 раз в сутки в первой половине дня после еды в течение 4–8 нед.

Эффективность терапии псориаза у детей оценивалась в обеих подгруппах клинически — по индексу PASI до и после лечения и лабораторно — по уровню экспрессии факторов ангиогенеза в сыворотке крови до и после лечения.

Индекс PASI до лечения в обеих группах был сопоставим и составлял $38 \pm 17,2$. На фоне терапии отмечалось его снижение в обеих подгруппах, при этом у больных, получавших традиционную терапию, снижение было значительно меньше, чем в группе больных, получавших монотерапию адеметионином (рис. 4).

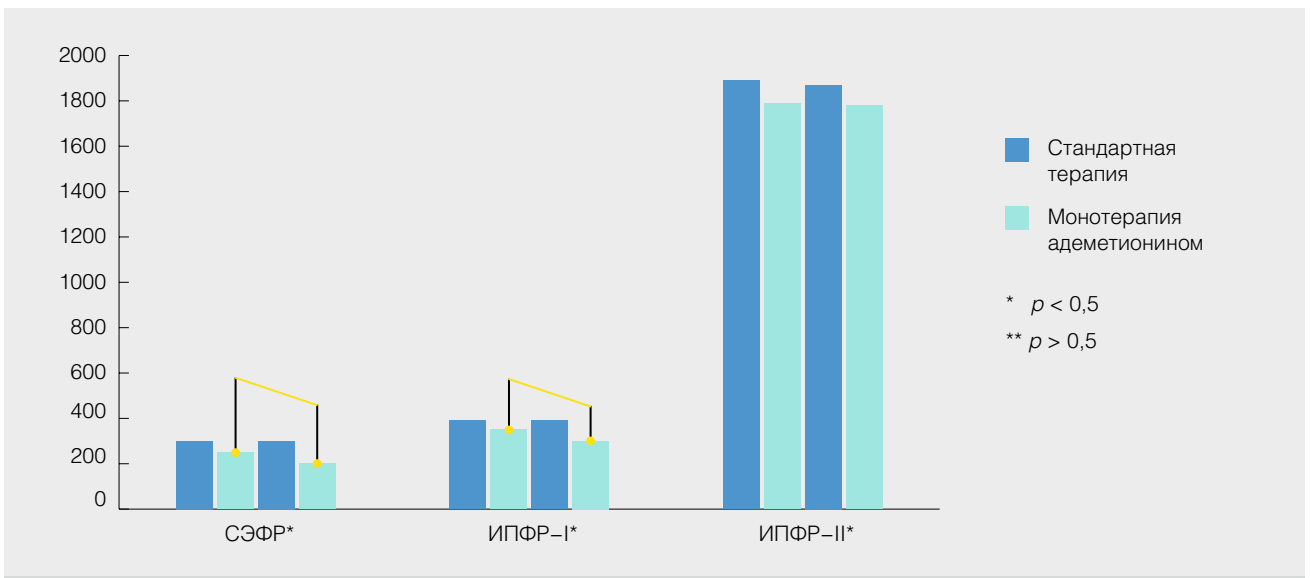


Рис. 5. Сравнительные показатели уровня экспрессии факторов ангиогенеза до и после лечения



а)



б)



в)



г)

Рис. 6. Динамика кожного процесса у больных псориазом детей, получавших лечение адеметионином: а), в), — до лечения; б), г), — после лечения



д)



е)

Рис. 6. Динамика кожного процесса у больных псориазом детей, получавших лечение адеметионином: д) — до лечения; е) — после лечения

На рис. 4 видно, что эффективность лечения адеметионином достоверно выше традиционной терапии ($p < 0,0001$).

Оценка уровня экспрессии факторов ангиогенеза в сыворотке крови до и после лечения выявила его снижение в обеих подгруппах. При этом снижение уровня СЭФР и ИПФР-I у больных, получавших адеметионин, было более выраженным. На фоне проведенной терапии отмечалось некоторое уменьшение уровня ИПФР-II, однако оно было недостоверным в обеих подгруппах ($p > 0,05$) (рис. 5).

Следует отметить, что все пациенты переносили лечение гептралом хорошо. Единственная побочная реакция, отмеченная нами у 2 подростков, заключалась в бессоннице и была вызвана вечерним приемом препарата, вопреки рекомендациям врача. Строгое соблюдение режима приема гептрала в первой половине дня полностью решило данную проблему. Никаких других нежелательных реакций в процессе лечения адеметионином у детей выявлено не было.

Таким образом, использование адеметионина является патогенетически обоснованным, более эффективным и безопасным методом лечения псориаза у детей в сравнении с традиционной терапией, что подтверждается значительным клиническим улучшением кожного процесса (рис. 6) и нормализацией показателей уровня экспрессии факторов ангиогенеза.

Литература

1. Гришко Т.Н., Опарин Р.Б., Бассе Ф.Б. и др. Псориаз у детей. Вестн. дерматол. и венерол. 2005; 1.
2. Короткий Н. Г., Уджуху В. Ю., Дворникова Т. В. Современные подходы к лечению псориазической эритродермии. Росс. журн. кожн. и венерич. болезней. 2001; 1: 7.
3. Кушлинский Н.Е., Портнов С.М., Лактионов К.П. Рак молочной железы. М: Издательство РАМН. 2005; 480.

4. Соколовский Е.В. Пузырные дерматозы. Псориаз. Современные методы лечения. Выпуск 3. СПб: СОТИС. 1999; 135.
5. Суворова К.Н., Кушлин И.Т., Рукавишников В.М. Детская дерматовенерология. Руководство для врачей-курсантов последипломного образования. Казань. 1996; 441.
6. Цветкова Г.М., Мордовцева И.И., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи. Руководство для врачей. М.: Медицина. 2003; 496.
7. Шилов В.Н., Сергиенко В.И. Новые подходы к изучению патогенеза и лечению псориаза. Вестн. дерматол. и венерол. 1998; 3.
8. Augustin H.G. Translating angiogenesis research into the clinic: the challenges ahead. Vascular Biology and Angiogenesis Research. 2003; 76 Spec No 1: 3–10.
9. Barisic-Drusko V., Rucevic I. Trigger factors in childhood psoriasis and vitiligo. Coll Antropol. 2004 Jun; 28 (1): 277–85.
10. Bhushan M., McLaughlin B., Weiss J.B., Griffiths C.E. Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis. Clinical and experimental Dermatology. 1999 Dec; 141(6): 1054–60.
11. Bjorntorp E., Wickelgren R., Bjarnason R., et al. No evidence for involvement of the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis in psoriasis. British J of Dermatology. 1997 Nov; 109 (5): 661–5.
12. Creamer D., Allen M., Jaggar R., et al. Mediation of systemic vascular hyperpermeability in severe psoriasis by circulating vascular endothelial growth factor. Clinical and experimental Dermatology. 2002 Jun; 138(6): 791–6.
13. Farber E.M., Nall L. Childhood psoriasis. Cutis. 1999 Nov; 64(5): 309–14.
14. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. Resent Prog Horm Res. 2000; 55: 15–35; discussion 35–6.
15. Grimberg A., Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. J Cell Physiol. 2000; 183: 1–9.
16. Miura H., Sano S., Higashiyama M., et al. Involvement of insulin-like growth factor-I in psoriasis as a paracrine growth factor: dermal fibroblasts play a regulatory role in developing psoriatic lesions. Arch Dermatol Res. 2000 Dec; 292(12): 590–7.
17. Orfanos C.E., Zouboulis C.C., Almond-Roesler B., Geilen C.C. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. Drugs. 1997 Mar; 53 (3): 358–88.
18. Weninger W, Rendl M, Mildner M, Tschachler E. Retinoids down-regulate vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor production by normal human keratinocytes. J Invest Dermatol. 1998 Nov; 111(5): 907–11.

Поступила в редакцию 15.11.2008

ПРОТИВОСТАФИЛОКОККОВАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

М.А. МОКРОНОСОВА

Antistaphylococcal immunotherapy in patients with atopic dermatitis

М.А. МОКРОНОСОВА

ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

Хорошо известна роль *S. aureus* как триггерного фактора в патогенезе атопического дерматита (АтД). Целесообразно использование иммунофармакологических препаратов, направленных на формирование адекватной реактивности против стафилококковой инфекции.

Цель — оценить эффект противостафилококковой терапии, включающей местную терапию препаратом активированного цинка пиритиона (АЦП) в сочетании с иммунотерапией препаратами аффинолейкин (АФ) и стафилококковой вакциной лечебной (СВ), проводимой в течение 6–12 мес.

Курс противостафилококковой терапии получили 135 пациентов, в возрасте от 6 до 40 лет (средний возраст — 18,1 ± 7,3 года). Из них, первую группу составили 70 человек, которые получали сочетание АЦП и иммунотерапию АФ и СВ в течение года, во вторую группу вошли 65 чел., которые получали только местное лечение препаратом АЦП. Определяли уровень общего IgE и наличие IgE-антител к стафилококковым энтеротоксинам.

Снижение тяжести заболевания за 12 мес. лечения составило в среднем 31,40 ± 6,78 балла. У подавляющего числа пациентов после терапии наблюдали трансформацию степени тяжести АД в более легкую. Если до лечения распределение пациентов по тяжести соответствовало следующему: легкое течение — ни у одного, среднетяжелое — у 41,5%, тяжелое — у 55,7%, то после лечения через год количество пациентов с легким течением АД составило 15,7%, среднетяжелым — 59,5%, тяжелым — 24,8%. При сравнении терапевтического эффекта между группами пациентов с выявленными IgE-антителами к стафилококковым энтеротоксинам и с отсутствием таковых не выявлено достоверных различий по динамике средних значений SCORAD. После курса терапии у пациентов 1-й группы средний балл пиодермии снизился в 4,4 раза (с 2,5 ± 0,3 до 0,57 ± 0,3 балла), что более значимо, чем у пациентов 2-й группы (в 2,8 раза; с 2,5 ± 0,4 до 0,87 ± 0,4 балла). Проявления пиодермии наблюдали значительно реже — у 84,3% пациентов 1-й группы и 69% — во 2-й группе.

У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД, получавших кроме местного лечения препаратом АЦП дополнительно противостафилококковую иммунотерапию АФ и СВ, терапевтический эффект оказался выше. Проведение долгосрочной местной терапии с использованием препаратов линии Скин-кап с подключением системной специфической противостафилококковой иммунотерапии внесет существенный дополнительный компонент в патогенетическую терапию АД.

Ключевые слова: синдром атопической экземы/дерматита, *S. aureus*, иммунотерапия, трансферфакторные белки, активированный цинк пиритион, аффинолейкин, стафилококковая вакцина лечебная.

It's well known that *S. aureus* is one of the most important triggering factors in atopic dermatitis (AD). The search of the methods of antistaphylococcal immunotherapy is actual problem.

Aim. To estimate the effect of antistaphylococcal immunotherapy, including topical treatment by Pyrithione Zinc (PZn), and long lasting therapy by preparation of transfer factor (Affinoleukin) (Af) and Staphylococcal vaccine (SV) during 12 months.

Patients. There were 135 patients with the moderate and severe course of AD with superinfected by *S. aureus* aged from 6 to 40 years (mean — 18,1 ± 7,3) observed. The treatment by only topical PZn were got 65 pts, the course of immunotherapy by injections of Af and SV once a week and topical PZn were got 70 pts. IgE antibodies to staphylococcal enterotoxines A and B were detected in sera.

Results. The significant decrease of the severity of AD was registered in 12 months in both groups (mean fall of SCORAD corresponded to 31,40 ± 6,78 scores). There were no one patient with the light, 41,5% with moderate, 55,6% with high severity of AD before the treatment. This relation was changed through 12 month's period: light 15,7%, moderate — 59,5%, high — 24,8%. The result of therapeutical effect was higher in the group of patients receiving antistaphylococcal immunotherapy in comparison with those who was got only topical PZn. There were significant improvement in pyodermia status in the patients receiving immunotherapy. The symptoms of superinfection were registered rarely in 84,3% of patients treated by PZn, Af and SV in comparison patients первой группы и 69% treated by only PZn. There were no significant differences between decrease of SCORAD Index in patients with presence and absence of IgE-Ab to staphylococcal enterotoxines.

Conclusion. Antistaphylococcal immunotherapy is integral component of the complex in patients with AD. The open long-term clinical trial has showed positive results of the treatment by preparations of transferfactor, staphylococcal vaccine and topical pyrithione zinc in patients with moderate and severe AD.

Противостафилококковая иммунотерапия у больных атопическим дерматитом

Key words. Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome, immunotherapy, *S. aureus*, transfer factor, Pyrithione Zinc, Affinoleukin, Staphylococcal vaccine.

Хорошо известна роль *S. aureus* как триггерного фактора в иммунопатогенезе атопического дерматита (АД). [1–3]. Вопрос о необходимости элиминации *S. aureus* с поверхности кожи больного АД с помощью антибактериальной терапии остается неразрешенным. Во-первых, колонизация кожи *S. aureus* может привести к присоединению вторичной инфекции и развитию гнойных осложнений. Во-вторых, проведение антибактериальной терапии у больных без симптомов инфекционного поражения кожи выглядит необоснованным для пациента, а микробиологические исследования не всегда доступны в широкой практике (трудоемко, дорого). И в то же время, учитывая патогенные свойства стафилококковых суперантигенов, проведение бактериостатических мероприятий может приводить к снижению антигенной нагрузки на кожу, способствуя купированию воспаления. Ситуация на сегодняшний день серьезно осложняется нарастанием резистентности стафилококков к антибиотикам. Появление метициллинрезистентных штаммов стафилококков в условиях госпитальной инфекции может приводить к эпидемиологическим последствиям в популяционном аспекте, не говоря уже о росте угрозы летальности у отдельных пациентов, инфицированных этими штаммами [4, 5].

В стандартах лечения АД препаратами первого выбора являются местные кортикостероиды (КС) [6]. Однако один из ключевых негативных моментов длительного использования стероидных мазей представляет собой синдром отмены, или рикошета («дерматит отмены»). Существует много объяснений этого феномена — иммуносупрессивный эффект КС истончение эпидермиса и др. Вероятно, в дополнение ко всему, одной из наиболее значимых причин является влияние КС на стимуляцию роста грибов рода *Malassezia*. В отличие от КС активированный пиритион цинка (АПЦ) известен как препарат с высокой терапевтической активностью при заболеваниях кожи, ассоциированных с активным ростом грибов рода *Malassezia*. Доказаны антимикотические свойства этого препарата [7, 8]. Препараты линии Скин-кап, в состав которых входит АПЦ, хорошо известны как эффективные средства для лечения АД. Доказанное в опытах *in vitro* отсутствие стимулирующего действия АПЦ на рост грибов *Malassezia* (в отличие от такового у КС) свидетельствует о возможности использования его на коже без риска провокации синдрома отмены, ассоциированного с размножением липофильных дрожжей в течение длительного периода [9]. Кроме того, проведение раннее местной терапии с использованием АПЦ продемонстрировало уменьшение тяжести течения АД, которое коррелировало со снижением колонизации кожи *S. aureus*. [10]. В этой связи необходимо расширение арсенала наружной терапии за счет средств, способных не только снимать воспаление и зуд,

но и снижать колонизацию кожи грибами рода *Malassezia* и *S. aureus*.

В стандарт лечения АД не входит иммунотерапия препаратами, активизирующими противостафилококковый иммунитет [6]. Тем не менее, учитывая патогенез заболевания, существует целесообразность использования иммунофармакологических препаратов, направленных на формирование адекватной реактивности против стафилококковой инфекции.

Аффинолейкин (АФ) — комплекс низкомолекулярных белков, выделенных из лейкоцитов человека и лиофилизированных с глицином. АФ — иммунокомпенсирующий препарат, содержащий антигенспецифичные белки Т-клеточного происхождения. При недостаточности клеточного иммунитета его введение восстанавливает угнетенную иммунореактивность на антигены распространенных инфекционных возбудителей, таких как стафилококк. В 2004 г. были проведены государственные клинические испытания АФ в терапии АД. Курс лечения препаратом АФ, проведенный в течение 2 мес., показал хорошую терапевтическую эффективность у 57,6% леченых больных, у которых наблюдали трансформацию заболевания в более легкую степень тяжести и ремиссию до 3 мес. Наиболее высокий эффект лечения АФ отмечали в группе детей и подростков [11, 12].

Лечение препаратами трансферфакторных белков — новое направление в иммунотерапии. Способность этих уникальных белков переключать поляризацию Th2/Th1 цитокинового профиля лежит в основе патогенетической терапии аллергических заболеваний. Кроме этого, накоплен опыт лечения больных с другой аллергической патологией (бронхиальной астмой, аллергическим круглогодичным ринитом, в том числе и АД) зарубежными аналогами. Однако клинические испытания проводили в сроки от 45 до 90 дней. Очевидно, что для коррекции глубоких иммунных нарушений, характерных для больных АД, необходимо проводить длительные поддерживающие курсы АФ. Такой опыт есть у зарубежных авторов, когда пациенты находились на поддерживающих дозах препаратов АФ в течение 1–2 лет с явно положительной клинической динамикой [13, 14].

Стафилококковая вакцина (СВ) лечебная (антифагин стафилококковый), препарат, выпускаемый ОАО «Биомед» им И.И. Мечникова. Препарат содержит комплекс растворимых термостабильных антигенов стафилококка. Активным веществом препарата является комплекс пептидогликана и тейхоевых кислот, извлекаемых из микробных клеток стафилококков. Показания к применению — гнойничковые заболевания кожи стафилококковой этиологии. Цель терапии — формирование противостафилококкового иммунитета. Дополнительное включение в терапию АД стафилококкового анатоксина также практикуется в отечественной медицинской практике. [15]. Испытаний СВ в курсе длительной иммунотерапии

АД не проводили. Сочетание использования СВ и АФ с длительным применением наружной бактериостатической терапии, вероятно, будет способствовать не только снижению численности микробных клеток на поверхности кожного покрова, но и активации как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Цель настоящей работы — оценить эффективность и безопасность долгосрочной противостафилококковой терапии: местной терапии препаратом Скин-кап (крем, аэрозоль) изолированно и в сочетании с иммунотерапией препаратами АФ и СВ, проводимой в течение 6–12 мес.

Материал и методы

Под наблюдением в течение 5 лет находились 135 больных со среднетяжелым и тяжелым течением АД, осложненного пиодермией. 1-ю группу составили 70 больных АД, получавших курс АФ и СВ и курсовое лечение препаратами скин-кап. Во 2-ю группу вошли 65 пациентов, не получавших АФ и СВ, но использовавших в течение года курсами местно препарат скин-кап. Наряду с назначенным лечением больные получали по необходимости эпизодически антигистаминные препараты второго поколения при обострении АД или наличии острых аллергических реакций. Больные соблюдали гипоаллергенный быт, из диеты были исключены причинные пищевые аллергены.

Возраст пациентов варьировал от 6 до 40 лет (средний возраст — $18,1 \pm 7,3$ года). Детей в возрасте от 6 до 14 лет было 19, взрослых — 46 чел. Диагностика АД основывалась на выявлении обязательных и дополнительных критериев, разработанных Hanifin и Rajka, тяжесть течения заболевания оценивали по балльной системе SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), предложенной европейской рабочей группой. [6, 16]. Степень тяжести до 39 баллов расценивали как легкую, от 40 до 59 баллов — как среднетяжелую и выше 60 баллов — как тяжелую. Тяжесть течения по шкале SCORAD у больных определяли на момент первичного обследования и в процессе местной терапии через 3, 6, 12 мес. У всех больных наблюдали хроническое волнообразное течение пиодермии, тяжесть которой оценивали субъективно по площади распространения в баллах от 0 до 3 (табл. 1). При наличии пиодермии, соответствующей 2–3

баллам, а также выраженных изменений со стороны формулы крови (лейкоциты более $11 \cdot 10^9$ /л, СОЭ выше 20 мм) пациентам назначали курс антибактериальной терапии сроком на 7 дней.

Наружная терапия. Все пациенты обеих групп ежедневно принимали ванны в течение 30 мин, содержащие либо раствор фурациллина, либо отвар коры дуба или лаврового листа (дубильный эффект). После ванны наносили на кожу увлажняющий крем и на пораженные участки крем или аэрозоль скин-кап.

Иммунотерапия. Иммунотерапию препаратами аффинолейкин — АФ (производство ФГУП «НПО Микроген», РФ) и вакцина стафилококковая лечебная — СВ (антифагин стафилококковый) (производства ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова) проводили 14 пациентам в течение 3 мес., 10 пациентам в течение 6 мес. и 46 — в течение 12 мес. Один раз в день в течение недели больным проводили подкожное введение в предплечье препаратов АФ по 2 ед. взрослым и детям от 10 до 14 лет и 1 ед. детям до 10 лет. СВ вводили подкожно в подлопаточную область. Первые инъекции СВ проводили начиная с дозы 0,2 мл и, добавляя по 0,2 мл в каждой последующей инъекции, доводили до дозы 1,0 мл, которая в последующем являлась поддерживающей. В случае наличия реакций на начальных дозах инъекции повторяли в предыдущих дозах до полного купирования местных реакций.

Методы. Определение уровня общего IgE, IgE-антител к основным аллергенам и к стафилококковым энтеротоксинам (SEA и SEB) в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе ImmunoCAP (PHADIA, Швеция) в соответствии с инструкцией.

Оценка терапевтического эффекта. Индивидуальный терапевтический эффект (ИТЭ) лечения оценивали по проценту снижения тяжести АД, выраженной в баллах, через 6 и 12 мес. после терапии по формуле: $ИТЭ = [(A_1 - A_2) / A_1] \times 100$ (%), где A_1 — исходная степень тяжести АД; A_2 — степень тяжести АД после лечения. Снижение тяжести АД на 40% и выше от исходной расценивали как высокий ИТЭ, на 40–20% — как средний, ниже 20% — отсутствие ИТЭ [3].

Статистические методы. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTIKA 6,0 (Statsoft

Таблица 1

Распределение больных по возрастным группам и тяжести течения АД

Группа больных	Возраст, годы	Стаж заболевания, годы	SCORAD перед лечением, баллы	Наличие пиодермии перед лечением, баллы
1-я (иммунотерапия и местное лечение, n=70)	18,7±7,1	16,5±5,7	61,6±8,8	2,5±0,3
2-я (местное лечение, n=65)	19,4±7,4	15,8±5,5	58,7±7,4	2,5±0,4

Инс., США). Применяли параметрические методы статистики (критерий Стьюдента и корреляционный метод Пирсона).

Результаты. Перед началом терапии все больные проходили обследование. По результатам клинических анализов крови и мочи у 59 (84%) больных 1-й группы и у 56 (86%) больных 2-й группы была выявлена эозинофилия крови от 7 до 25%. У 29 больных отмечен лейкоцитоз (до $13 \cdot 10^9/\text{л}$), обусловленный выраженной пиодермией. Инфекция мочевыводящих путей выявлена у 5 пациентов. Эти больные получали курс антибактериальной терапии, назначенной терапевтом.

У пациентов обеих групп была зафиксирована на первичном приеме пиодермия. Это, по сути, был основной критерий отбора в исследование. Симптом пиодермии проявлялся чаще импетиго, реже — фурункулезом. Течение носило волнообразный характер на протяжении всей жизни. Главная жалоба — кожный зуд, лежащий в основе множественных расчесов, приводящих к присоединению и активации стафилококковой инфекции. У всех пациентов с кожи был выявлен возбудитель пиодермии — золотистый стафилококк (*S. aureus*). Пиодермию, соответствующую 1–2 баллам выявляли у 25 (35,7%) пациентов 1-й группы и 27 (41,5%) пациентов 2-й группы. Пиодермию, соответствующую 3 баллам, отмечали соответственно у 45 (64,3%) и 38 (58,5%) пациентов. Этот симптом был основным, определяющим тяжесть течения заболевания (см. табл. 1).

Легкое течение АД не отмечали ни у одного больного, среднетяжелое было у 29 (40%) больных в 1-й группе и у 28 (43%) — во 2-й группе; тяжелое — соответственно у 41 (58,6%) и 37 (52,8%).

Таким образом, в исследовании приняли участие больные со среднетяжелым и тяжелым течением АД. Как следует из анамнеза, деление на среднетяжелое и тяжелое течение было весьма условным, только на момент первичного осмотра. Но колебания баллов SCORAD, определяющих тяжесть заболевания на протяжении многих лет, весьма варьировали. Так у 29 (21,5%) из 135 пациентов наблюдались ремиссии заболевания, продолжающиеся от 2 до 8 лет. Чаще всего их связывали с элиминацией причинных аллергенов, переездом на другую квартиру или дом, периодом пубертата, беременности и лактации.

Качество жизни большинства пациентов было настолько снижено, что психическое состояние часто было на грани суицида. Мучительный кожный зуд, беспокоящий больных, особенно в ночные часы, являлся причиной длительной бессонницы и гипоксии. Отсутствие стойкого эффекта от дорогостоящей стандартной терапии у больных с тяжелым течением АД обуславливало развитие агрессии к медицинскому персоналу и полное недоверие к вновь назначаемому лечению.

Практически все больные были тестированы на уровень общего IgE, который варьировал от 48

до 2800 кЕ/л (средние значения 930 ± 173 кЕ/л). Достоверных различий по группам не было. У 39 (60%) пациентов 1-й группы и у 26 (40%) пациентов 2-й группы были выявлены антитела к стафилококковым энтеротоксинам А и В (уровень 1–4-й класс). У остальных 70 пациентов антител к стафилококковым энтеротоксинам выявлено не было.

У 14 человек 1-й группы и у 8 (16,3%) — во 2-й группе были выявлены все диагностические критерии АД, но отсутствовали в анамнезе указания на клинические аллергические реакции на пищевые и ингаляционные аллергены, не выявлялся высокий уровень общего IgE (до 150 кЕ/л) и IgE-антитела к ингаляционным и пищевым аллергенам. В этой связи форма АД у этих больных была расценена как эндогенная.

Надо отметить, что комплаентность больных в 1-й группе была выше, чем у больных 2-й группы. Это было обусловлено резистентностью заболевания к проводимому ранее лечению и недоверием к вновь назначаемым методам терапии.

Результаты терапии

При тяжелом сопутствующем инфекционном осложнении, сопровождающемся лейкоцитозом в периферической крови, 29 пациентам перед началом иммунотерапии проводили двухнедельный курс антибактериальной терапии, как правило, внутримышечными инъекциями антибактериального препарата цефуроксим. Выбор антибактериального препарата был обусловлен чувствительностью выделенных штаммов *S. aureus* и отсутствием в анамнезе реакций на антибиотики цефалоспоринового ряда.

В качестве местной терапии больным предлагали ежедневное проведение ванн, содержащих либо фурациллин (в случае наличия элементов пиодермии), либо дубящие кожу отвары коры дуба, лаврового листа. Температура ванн соответствовала 38–39° С, длительность приема ванны 30 мин. После ванны на кожу всего тела наносили увлажняющий крем, содержащий витамин F. Затем на пораженные участки кожи наносили АЦП.

Как видно на рисунке 1, только местная терапия АЦП оказывает высокое положительное действие на купирование симптомов АД у пациентов 2-й группы. Средний и высокий показатель ИТЭ продемонстрировали 49% больных уже через 3 мес. Состояние кожи расценивали у половины больных как удовлетворительное без сопутствующей пиодермии, степень тяжести как легкую у 15 (23,0%) больных, как среднетяжелую у 32 (49,2%) и как тяжелую у 9 (27,8%). Индекс SCORAD у больных достоверно снизился в среднем на 14 баллов. У 2 пациентов состояние, несмотря на проводимую терапию, продолжало ухудшаться, и местная терапия препаратом Скин-кап была отменена. У 10 пациентов течение АД оставалось тяжелым, и они отказались от продолжения лечения либо по причине некомплаентности, либо из-за высокой стоимости терапии.

Спустя 6 мес. на третьем визите под наблюдением остались 43 человека. Через 6 мес. высокий и средний эффект зарегистрирован уже у 67% пациентов, а средние значения SCORAD соответствовали $42,64 \pm 3,3$ балла, что на 20 баллов ниже исходного уровня. Состояние кожи половины больных расценивали как удовлетворительное без сопутствующей пиодермии, степень тяжести у 14 (32,6%) больных как легкую, у 20 (46,5%) как среднетяжелую и у 9 (20,9%) как тяжелую. Состояние кожи характеризовали как стабильное, эпизоды пиодермии случались значительно реже, и чаще всего больные связывали их с нарушением режима ежедневной обработки кожи. Купирование воспаления способствовало и значительному снижению зуда. Случаев отмены препаратов линии скин-кап больше не было ни у одного пациента, они отмечали их высокую эффективность. Расход топического АЦП значительно уменьшился вследствие снижения поражения площади кожного покрова. Нормализовался ночной сон, значительно улучшилось психоэмоциональное состояние.

Через год больные с выраженным улучшением уже имели возможность пропускать ежевечерние

ванны с последующей обработкой кожи и проводили больше профилактические мероприятия с препаратами линии скин-кап. На четвертом визите у 15 (34,8%) больных тяжесть течения оставалась легкой, у 26 (60,5%) — среднетяжелой, у 2 (4,6%) — тяжелой. Основное внимание на этом визите уделяли регистрации каких-либо побочных эффектов на фоне терапии. Основной жалобой пациентов было жжение на коже при первых обработках, которое проходило при предварительном нанесении жирного крема, и при последующих обработках кожи подобных ощущений не возникало. После отмены препаратов при наступлении ремиссии «синдрома отмены, или рикошета» не наблюдали ни у одного больного. Не предъявляли пациенты жалоб и по поводу избыточного роста волос на коже. Использование АЦП часто приобретало характер профилактической обработки 2–3 раза в неделю, только в местах поражения кожи. Привыкания и отсутствия эффекта от терапии скин-капом в течение года не наблюдали ни у одного больного. Больные тратили значительно меньше средств на приобретение лекарственных препаратов. У большинства восстановились сон, работоспособность.

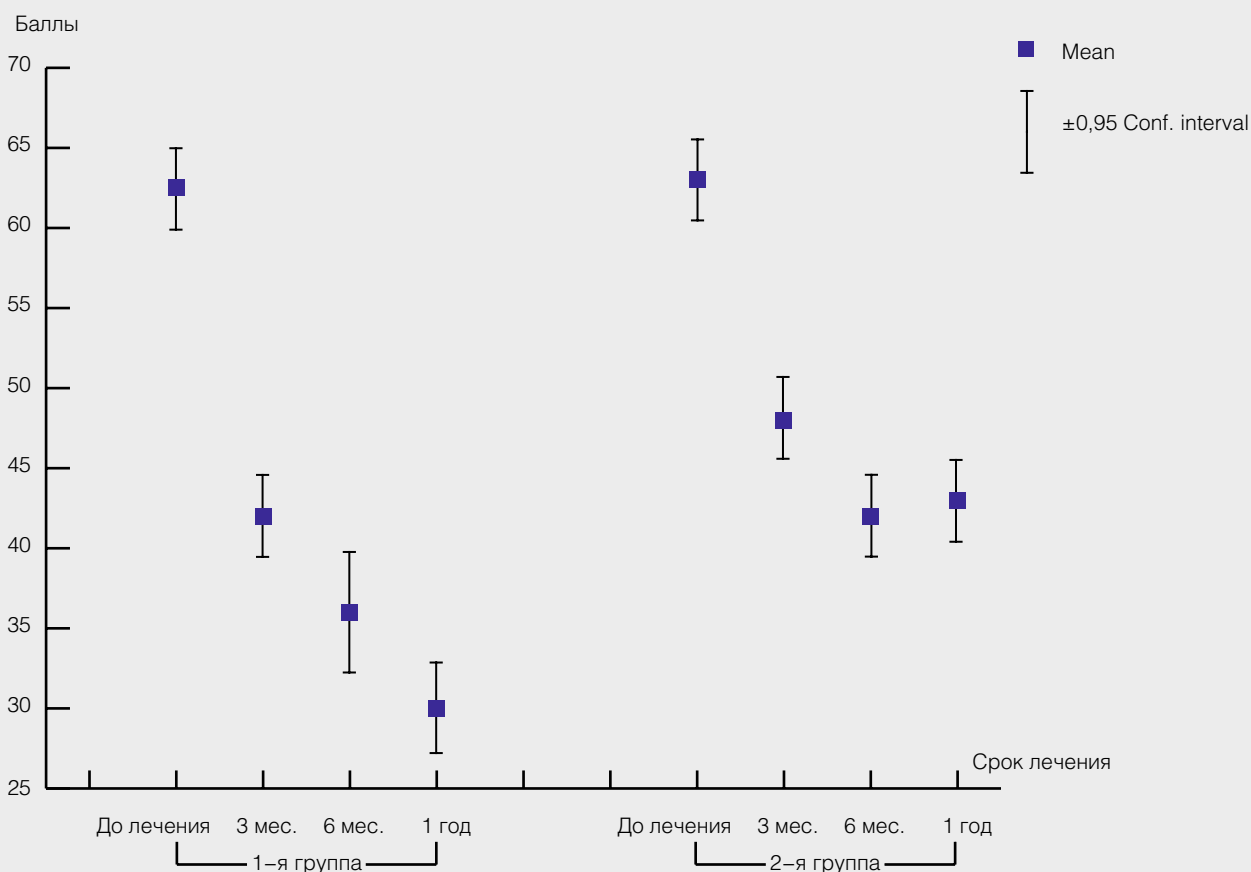


Рис. 1. Средние значения SCORAD у пациентов, получавших системную и местную (1-я группа) и местную (2-я группа) терапию

Резко повысилось качество жизни и улучшился психоэмоциональный статус.

Пациентам 1-й группы иммунотерапию начинали проводить только на стадии стихания импетиго и нормализации количества лейкоцитов периферической крови. Подкожные инъекции АФ и СВ больным осуществляли только в условиях аллергологического кабинета. Оценивали реакции кожи в месте инъекции. На введение препаратов ни у одного больного не наблюдали развития гиперергических реакций немедленного типа (спустя 20 мин.) или замедленного типа (спустя 48 ч.). После введения СВ в месте инъекции у 16 (22,8%) больных отмечали гиперемию и отечность не более 25 мм, проходящие в течение 24–48 ч., и незначительную болезненность. У 5 (7%) больных наблюдали повышение температуры тела в течение 24 ч., не превышающее 38° С, после введения первых инъекций. Эти явления проходили по мере введения вакцины в течение 2–3 мес. Пациенты жаловались на ощущение легкого жжения и болезненности в месте введения АФ. На введение этих препаратов не было зафиксировано ни одного случая системной аллергической реакции.

На рисунке 1 и в таблице 2 продемонстрированы результаты терапевтического эффекта противостафилококковых препаратов на основании симптомов снижения тяжести заболевания на протяжении года. Как видно, и местная терапия, и системная оказывают положительное действие на купирование симптомов АД. Средний и высокий ИТЭ продемонстрировали 64% больных 1-й группы уже через 3 мес. Индекс SCORAD у больных 1-й группы достоверно снизился в среднем на 20,27 балла (во 2-й группе — на 14,0 баллов) (см. рисунок). Состояние кожи у 9 человек было оценено как весьма удовлетворительное, эти пациенты не предъявляли каких-либо жалоб, и терапия была полностью отменена. Остальные

11 пациентов отказались от последующего лечения по разным личным причинам.

Через 6 мес. у 84% больных 1-й группы была зафиксирована стойкая ремиссия заболевания и эффект рассматривали как хороший и отличный. Средние значения индекса SCORAD составили $36,48 \pm 3,30$ балла, что на 25 балла ниже исходных. Больные уже имели возможность пропускать ежевечерние ванны с последующей обработкой кожи, и проводили больше профилактические мероприятия с препаратами линии скрин-кап. На этом визите у 5 пациентов иммунотерапия была отменена по причине высокого терапевтического эффекта, а у 5 по причине отказа, не связанного с ухудшением состояния.

Через год во время визита у пациентов 1-й группы ИТЭ был расценен как средний у 18% и как высокий у 78%, у пациентов 2-й группы — соответственно у 44 и 33%. За весь период наблюдения появились достоверные различия по показателю SCORAD в сравниваемых группах ($30,06 \pm 2,97$ и $41,14 \pm 3,85$ балла соответственно) (см. рисунок 1).

При сравнении терапевтического эффекта между группами пациентов с выявленными IgE-антителами к стафилококковому энтеротоксину и с отсутствием таковых не было выявлено достоверных различий в динамике средних значений SCORAD. При сравнении терапевтического эффекта между группами пациентов с эндогенной и экзогенной формами также не было отмечено достоверных различий в динамике средних значений SCORAD. Показатели эффективности специфической иммунотерапии в группе больных с эндогенной формой между тем были противоречивые. У 4 пациентов 1-й группы спустя 3–6 мес. курс иммунотерапии был прекращен: у 2 по причине низкого терапевтического эффекта, у 2 по причине полного исчезновения симптомов уже после 2-го визита,

Таблица 2

Индивидуальный терапевтический эффект в курсе противостафилококковой терапии

ИТЭ	Группа больных					
	1-я			2-я		
	3 мес.	6 мес.	12 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Высокий (выше 40%)	24/34	32/57	36/78	9/14	13/30	19/44
Средний (20–40%)	21/30	15/27	8/18	23/35	16/37	14/33
Низкий (15–20%)	17/24	9/16	2/4	24/37	12/28	7/16
Отсутствовал	7/11	—	—	7/11	2/5	1/2
Ухудшение	1/1	—	—	2/3	—	2/5
Всего	70/100	56/100	46/100	65/100	43/100	43/100

Примечание. В числителе — абсолютное число больных, в знаменателе — процент.

т. е. высокого терапевтического эффекта. В целом, у 64% наблюдали средний или высокий ИТЭ. В группе пациентов с эндогенной формой, получавших только местную терапию, отмена препаратов была произведена у 2 пациентов по причине некомплаентности. У одного пациента наблюдали волнообразное течение АД, по-видимому, малосвязанное с местной терапией, когда симптомы SCORAD колебались от 15 до 53 баллов. ИТЭ в диапазоне 38–46% был зарегистрирован через год у 33% больных. У остальных 67% терапевтический эффект либо отсутствовал, либо был низким.

Основным критерием, на основании которого назначали противостафилококковую иммунотерапию, было наличие пиодермии, которую субъективно оценивали по тяжести по шкале 3 балла. В контрольной группе этот критерий также был обязательным. После курса терапии у пациентов 1-й группы средний балл пиодермии снизился в 4,4 раза (с $2,5 \pm 0,3$ до $0,57 \pm 0,3$ балла), что существенно более значимо, чем у пациентов 2-й группы, где снижение составило от $2,5 \pm 0,4$ до $0,87 \pm 0,4$ балла, т. е. в 2,8 раза. Проявления пиодермии наблюдали значительно реже у 84,3% пациентов 1-й группы и у 69% — во 2-й группе.

Обсуждение

Патогенетическая роль стафилококковой инфекции в течение АД очевидна. Значение стафилококковых суперантигенов как триггерного фактора доказано [17–19]. Современные стандарты терапии АД включают долгосрочные курсы терапии, направленные на снижение антигенной нагрузки, обусловленной чрезвычайно высокой колонизацией кожи *S. aureus*. Разработка новых подходов к формированию адекватного противостафилококкового иммунитета – актуальное направление в терапии этой тяжелой хронической аллергической патологии.

Проведенное открытое клиническое испытание включало два компонента, направленных, во-первых, на снижение контаминации кожи золотистым стафилококком и купирование основных симптомов — зуда и воспаления, а во-вторых, на длительную специфическую иммунотерапию, влияющую на формирование адекватного клеточного и гуморального противостафилококкового иммунитета. Предполагалось, что сочетание АФ и СВ представляется оптимальным. АФ, содержащий препараты трансферфакторных белков, полученных из человеческой лейкоцитарной массы, восстанавливает угнетенную клеточную реактивность на антигены стафилококков, индуцирует образование интерферона- γ и противостафилококковых IgG-антител [11, 20, 21]. Проведенные ранее государственные испытания АФ подтвердили его эффективность у больных АД в период лечения до 3 мес. [11]. Ранее предпринимались не менее успешные попытки лечения больных АД, сопровождающимся пиодермией, отечественным препаратом «Стафилококковый анатоксин очищенный» [15]. Лечение СВ (комплексом пептидогликана

и тейхоевых кислот) у больных АД ранее проводили только коротким курсом [22]. Попыток терапии АД препаратом СВ в течение длительного периода ранее не предпринимали. Хотя само понятие «специфическая иммунотерапия» предполагает длительность введения препаратов, специфически воздействующих на сенсibiliзирующий агент.

Обязательным условием проведения иммунотерапии с целью коррекции противостафилококкового иммунитета является элиминация или снижение антигенной нагрузки причинным фактором, т. е. уменьшением колонизации кожи стафилококком. Проведенные ранее клинические испытания с препаратами линии скин-кап (действующее вещество — АПЦ) показали их высокую эффективность при АД, что обусловлено сочетанием выраженного противовоспалительного действия со способностью значительно снижать колонизацию кожи стафилококками [3]. Поэтому именно препараты Скин-кап были выбраны для долгосрочной местной терапии в качестве альтернативы ТКС. Известно, что одним из ключевых негативных моментов длительного использования ТКС является синдром отмены (синдром рикошета или дерматит отмены). Существует много объяснений этому феномену (иммуносупрессивный эффект, истончение эпидермиса и др.). Вероятно, в дополнение ко всему одной из наиболее значимых причин является влияние кортикостероидных препаратов на стимуляцию роста грибов рода *Malassezia*. Препараты линии скин-кап отличает как раз отсутствие синдрома отмены, которое во многом объясняется наличием также противогрибкового действия, которое продемонстрировано в недавно проведенном исследовании [9].

Поскольку стафилококковая инфекция присутствует не только на пораженных, но и на здоровых участках кожи больные дополнительно ежедневно принимали ванны, содержащие фурациллин или дубильные вещества, дающие мягкий бактериостатический эффект.

На протяжении года 135 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД получали местную противостафилококковую терапию препаратами скин-кап, из них у 70 человек ее проводили в сочетании со специфической иммунотерапией СВ и АФ. Через 3 мес. 20% всех пациентов отказались от терапии в силу незначительного улучшения состояния, появления гиперемии и отека в местах инъекций как СВ, так и АФ, некомплаентности, высокой стоимости лечения и по другим причинам. 6,6% пациентов продемонстрировали через 3 мес. настолько высокий терапевтический эффект, что были переведены лишь на поддерживающую противостафилококковую терапию в случае обострения. В целом, в обеих группах наблюдали достоверное снижение тяжести течения АД. Тенденция к этому снижению наблюдалась на протяжении последующих 9 мес., но уже с меньшей интенсивностью. 46 (34%) человек из обеих групп

прекратили терапию в период от 3 до 12 мес. Причины этого описаны выше; распределение как очень хороших результатов терапии, так и неудовлетворительных было одинаковым по группам, вне зависимости от форм, тяжести течения заболевания.

Снижение тяжести заболевания, наблюдаемое за 12 мес., составило в среднем $31,40 \pm 6,78$ балла. Это соответствует значению ИТЭ, равному 51% в целом, и означает, что у подавляющего числа пациентов удалось добиться уменьшения степени тяжести АД. Так, если до лечения распределение пациентов по тяжести заболевания соответствовало следующему: легкого течения ни у одного, среднетяжелое — у 41,5%, тяжелое — у 55,7%, то после лечения через год количество пациентов с легким течением АД составило 15,7%, среднетяжелым — 59,5%, тяжелым — 24,8%.

Перед проведением терапии всех больных тестировали на присутствие в сыворотке крови IgE-антител к стафилококковым энтеротоксинам, и распределение по признаку их присутствия или отсутствия было практически равномерным. Факт, что терапевтический эффект у сравниваемых групп пациентов оказался идентичен, отражает сочетание иммунных нарушений как Т-клеточной, так и В-клеточной гиперчувствительности.

Широкий диапазон динамики ИТЭ у больных с эндогенной формой в результате противостафилококковой терапии свидетельствует о гетерогенности патогенных факторов и нестафилококковой природы. Поэтому гипотеза об инициации эндогенной формы АД после манифестации стафилококковой инфекции требует дополнительных доказательств.

С практической точки зрения одной из главных проблем в лечении осложненных форм АД является сложный алгоритм наружной терапии, связанный с наличием большого количества ограниченных по применению ТКС, в особенности связанных со вторичным инфицированием и длительностью применения, а также низкой приверженностью пациентов (их родителей) по отношению к этому виду лечения из-за опасения побочных эффектов.

В целом у пациентов, получавших кроме местного лечения препаратом АЦП дополнительно иммунотерапию, направленную на повышение специфического гуморального и клеточного противостафилококкового иммунитета, результат терапии оказался выше. Отсутствие побочных и отсроченных реакций, таких как синдром отмены, в результате долгосрочной местной терапии препаратами линии скин-кап, а также иммунотерапевтическими препаратами АФ и СВ свидетельствует о безопасности использования их в течение длительного периода. Таким образом, внедрение длительной специфической противостафилококковой иммунотерапии и местной терапии с использованием препаратов линии скин-кап внесет существенный дополнительный компонент в патогенетическую терапию АД.

Литература

- Morren M.A., Przybilla B., Bamelis M., et al. Atopic Dermatitis – Triggering Factors. *J American Acad Dermatology*. 1994; 31: 3: 467–473.
- Ring J, Abeck D, Neuber K. Atopic Eczema – Role of Microorganisms on the Skin Surface Source. *Allergy*. 1992; 47: 4: 265–269.
- Мокроносова М.А. Влияние *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобных грибов на течение atopического дерматита. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М.: 1999; 33.
- Lever R., Hadley K., Downey D. et al. Staphylococcal colonisation in atopic dermatitis and effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol*. 1988; 119: 189–198.
- Klein P.A., Greene W.H., Fuhrer J., Clark R.A.F. Prevalence of Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* in Patients Presenting with Psoriasis, Atopic Dermatitis, or HIV-Infection. *J Investig Dermatology*. 1996; 106: 4: 640–643.
- Johansson S.O., Hourihain J.B., Bousquet J. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001; 56: 813–824.
- Rogers JS, Moore AE, Meldrum H, Harding CR. Increased scalp skin lipids in response to antidandruff treatment containing zinc pyrithione. *Arch Dermat Res*. 2003; 295: 127–129.
- Box JA, Sangha DS, Sanghvi N, Sugden JK. An evaluation of the anti-pityrosporum properties of zinc pyrithione on hair and skin. *Pharm Acta Helv*. 1980; 55(4): 120–124.
- Мокроносова М.А., Глушакова А.М., Гольшева Е.В. Обоснование отсутствия синдрома отмены препарата скин-кап: антимикотическая активность активированного цинка пириитона. *Клин. дерматол. и венерол.* 2008; 5: 69–73.
- Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батуро А.П., Умеренков М.Г., Кашаева О.В. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение atopического дерматита. *Росс. аллергол. журн.* 2004; 1: 58–61.
- Задюнченко Е.В., Надгериева О.В., Мокроносова М.А. и др. Иммунотерапевтическая эффективность Аффинoleyкина при atopическом дерматите. *Биопрепараты*. 2004; 4 (16): 25–31.
- Мокроносова М.А., Кочетова Ю.И., Ляпорова Т.В., Мац А.Н. Аффинoleyкин в иммунотерапии atopического дерматита. *Медицинская иммунология*. 2002; 4: 4–5: 593–600.
- Stranegard I.L., Hanson L.A., Lindholm L. et al. Transfer factor in severe atopic disease. *The Lancet*. 1975; 11: 702.
- Navarro Cruz D., Serrano Miranda E., Orea M. et al. Transfer factor in moderate and severe atopic dermatitis. *Rev Allerg Mex*. 1996; 43 (5): 116–123.
- Мокроносова М.А., Кочетова Ю.И., Мац А.Н., Ляпорова Т.В. Способ лечения atopического дерматита. Патент на изобретение № 2235556 от 10.09.2004.
- Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol Suppl (Stockh)*. 1980; 92: 44–47.
- Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus* – derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 119–124.
- Breuer K, Wittmann M, Bosche B, et al. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy*. 2000; 55: 551–555.
- Leung D. Y. M., Harbeck H., Bina P. et al. Presence of IgE-antibodies to staphylococcal enterotoxins on the skin in patients with atopic dermatitis: evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest*. 1993; 92: 1374–1379.
- Мокроносова М.А., Оспельникова Т.П., Ляпорова Т.В. и др. Продукция гамма-интерферона лейкоцитами периферической крови больных АД *in vitro* после индукции стафилококковым энтеротоксином А. *Аллергол. и иммунол.* 2002; 1: 37–40.
- Мокроносова М.А., Оспельникова Т.П., Ляпорова Т.В., Григорян С.С. Продукция г-интерферона лейкоцитами периферической крови больных atopическим дерматитом стафилококковым энтеротоксином А. *Аллергол. и иммунол.* 2002; 3: 1: 164–167.
- Елисютина О.Г. Роль *Staphylococcus aureus* в патогенезе atopического дерматита. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М.: 2006; 23.

Поступила в редакцию 23.12.2008

X ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ

С 7 по 10 октября 2008 г. в Москве проходил X Всероссийский съезд дерматовенерологов (далее — Съезд).

В работе Съезда приняли участие более 700 делегатов, среди которых были представители субъектов Российской Федерации и зарубежные специалисты, в том числе из Белоруссии, Казахстана, Таджикистана, Узбекистана, Латвии, Монголии, Франции, Дании, Норвегии, Швеции, Италии, США.

В работе Съезда принимали активное участие представители федеральных учреждений Минздрава России и Российской академии медицинских наук, органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, кожно-венерологических диспансеров, научно-исследовательских институтов, высших учебных заведений, частных медицинских учреждений и общественных организаций.

В соответствии с программой Съезда было проведено 3 пленарных заседания, 4 «круглых стола», 27 секционных заседаний, 2 обучающих семинара, 8 сателлитных симпозиумов, конференция Общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов» и заседание Межрегиональной общественной организации «Общество больных псориазом».

На пленарных и секционных заседаниях было заслушано и обсуждено 235 докладов, посвященных актуальным проблемам современной дерматовенерологии, онкодерматологии и эстетической медицины. Особым интересом пользовались заседания, посвященные внедрению новых биомедицинских технологий в изучении молекулярных свойств возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), а также перспективам применения генно-инженерных биологических препаратов.

Во время работы Съезда проходила выставка-демонстрация лекарственных средств и изделий медицинского назначения, организованная фармацевтическими компаниями и производителями медицинской техники.

Торжественное открытие Съезда состоялось 7 октября 2008 г. Съезд открыли президент Российского общества дерматовенерологов, директор Государственного научного центра дерматовенерологии, заслуженный деятель науки Российской Федерации академик РАМН А.А. Кубанова и директор Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи профессор Н.В. Кунгуров. Приветствуя делегатов и гостей, А.А. Кубанова отметила, что Съезд является значимым событием для российской дерматовенерологии. Основные направления, предложенные для обсуждения на Съезде, включа-

ют актуальные вопросы развития медицинской науки и важнейшие вопросы организации оказания специализированной дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации. С приветственной речью и пожеланиями плодотворной работы к Съезду обратился Н.В. Кунгуров, который отметил, что обсуждение предложенных направлений позволит выработать конкретные рекомендации для реализации первоочередных задач развития дерматовенерологии — повышения качества оказания медицинской помощи, в том числе, высокотехнологичной, определить перспективы дальнейшего развития научно-исследовательской работы. А.А. Кубанова и Н.В. Кунгуров вручили медали «За заслуги перед Российской дерматовенерологией» руководителю научного клинического отдела ФГУ «УрНИИДВиИ», д-ру мед. наук профессору М.М. Кохан, главному врачу ГУЗ «Мурманский областной Центр специализированных видов медицинской помощи» М.Л. Амосову, главному врачу Челябинского областного кожно-венерологического диспансера № 3 д-ру мед. наук В.А. Игликову.

Перед открытием Съезда была проведена Конференция Российского общества дерматовенерологов. С докладом об этапах становления Общества выступил проф. Г.Ф. Романенко. Он подробно осветил историю Российского общества дерматовенерологов, представил хронологию проведения конгрессов, съездов, конференций, выделил роль отдельных личностей в развитии отечественной дерматовенерологии.

Первый пленарный доклад «Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами в Российской Федерации» представила акад. РАМН, проф. А.А. Кубанова. Согласно данным государственной статистики, в России в настоящее время зарегистрировано более 9 млн человек, страдающих хроническими болезнями кожи и подкожной клетчатки, что составило 6 361,0 на 100 000 населения, заболеваемость детей — 11 715,5 на 100 000 соответствующего населения.

Показатель заболеваемости ИППП в целом по Российской Федерации за пятилетний период снизился на 22,5%. Относительный показатель заболеваемости сифилисом в 2007 г. в стране составил 63,1. Показатели заболеваемости сифилисом в федеральных округах продолжают значительно различаться. Наиболее высокие из них сохраняются в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Недостаточно темпы снижения заболеваемости в Приволжском и Центральном федеральных округах. Заболеваемость гонококковой инфекцией за последние 5 лет снизилась на 25% и составила в 2007 г. 60,8 на 100 000 населения. Ее распространенность в фе-

дермальных округах аналогична распространенности сифилитической инфекции. Наиболее высокие показатели заболеваемости гонококковой инфекцией регистрируются в Дальневосточном и Сибирском федеральном округах.

Отмечено, что одним из приоритетных направлений развития медицинской помощи, получивших значительное развитие за последние несколько лет, стало оказание высокотехнологичной медицинской помощи. В соответствии с плановыми показателями за счет средств федерального бюджета в 2006 г. получили лечение с использованием высоких медицинских технологий 2020 больных, в 2007 г. — 2861 больной. До конца 2008 г. планируется обеспечить высокотехнологичной медицинской помощью 2278 больных. При этом регистрируется крайне низкая обеспеченность высокотехнологичной медицинской помощью больных дерматозами в регионах с высокими показателями заболеваемости. Более того, в отдельных регионах на фоне прогрессирующего увеличения показателей заболеваемости населения дерматозами отмечается отсутствие заинтересованности руководителей органов исполнительной власти в сфере здравоохранения, а также конкретных руководителей государственных и муниципальных медицинских учреждений в повышении доступности высокотехнологичной медицинской помощи.

В заключение А.А. Кубанова обратилась к специалистам-дерматовенерологам России с предложением активно включаться в выполнение государственных программ, разработанных Минздравом на предстоящие годы (2009–2011), проводить работу, направленную на снижение заболеваемости ИППП до средних показателей в экономически развитых странах мира, улучшить качество обслуживания больных хроническими дерматозами путем освоения и внедрения новых медицинских технологий. Не менее важным разделом работы оказания специализированной помощи будет расширение профилактических программ для социально-уязвимых слоев населения и диспансеризации трудоспособного населения страны.

На секционных заседаниях, посвященных вопросам организации оказания и контроля качества специализированной медицинской помощи, выступили М.М. Кохан, М.А. Уфимцева (Екатеринбург), О.В. Надгериева (Москва), В.А. Игликов (Челябинск) и др. Были освещены медико-правовые аспекты организации контроля качества медицинской помощи в лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля, вопросы оценки эффективности деятельности кожно-венерологических учреждений; представлены результаты ведения регистра больных тяжелыми хроническими дерматозами и опыт организации стационарзамещающих технологий в оказании специализированной медицинской помощи больным дерматозами.

На секционном заседании «Диагностика и терапия заболеваний кожи» привлекли внимание сообщения О.Р. Катунинной (Москва) о роли патоморфологических исследований в диагностике заболеваний кожи, В.Д. Елькина (Пермь) о клинических особенностях и терапии хронического атрофического полихондрита, доклад Ю.В. Кениксфест (Екатеринбург), в котором приведена клинико-иммунологическая характеристика дермального инфильтрата у больных атопическим дерматитом, и других докладчиков, в выступлениях которых были освещены актуальные вопросы лабораторной диагностики, особенности клинических проявлений и современные методы лечения дерматозов. С большим интересом участники Съезда заслушали доклад Е. Ризовой (Франция) «Достижения в терапии псориаза. Системная терапия. Биологические модификаторы иммунного ответа», посвященный роли иммунного воспаления в патофизиологии псориаза, новым методам биологической терапии.

Перспективам применения молекулярных методов исследования в дерматовенерологии посвятил свое выступление С.Н. Щербо (Москва), в котором были отражены возможности и значение генодиагностики в дерматовенерологии. Доклад В.Р. Хайрутдинова (Санкт-Петербург) «Роль полиморфных генов программируемой клеточной гибели в патогенезе псориаза» был посвящен изучению молекулярных основ патогенеза псориаза. С.А. Мошковский (Москва) в докладе «Протеомные исследования в диагностике хронических дерматозов» подчеркнул роль протеомных технологий в диагностике болезней кожи.

В рамках работы Съезда состоялось заседание Межрегионального общества больных псориазом. Особый интерес специалистов к работе заседания был обусловлен тем, что вопрос повышения качества жизни пациентов с псориазом является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем. В своих выступлениях докладчики — председатели региональных отделений общества — отметили, что большинство больных псориазом находятся в трудоспособном возрасте. Поэтому очень важно, чтобы качество жизни этих людей было максимально приближено к качеству жизни здоровых лиц. Пациент с псориазом не должен чувствовать себя хуже, чем здоровые люди, — этого постулата придерживаются во всем мире, и он лежит в основе идеологии деятельности Межрегионального общества больных псориазом.

Большой интерес участников Съезда вызвала секция «Эпидемиология, диагностика и лечение сифилитической инфекции», на которой обсуждались актуальные вопросы современной сифилидологии. Н.В. Китаева (Москва) в своем докладе «Анализ заболеваемости сифилисом в Российской Федерации за период 1997–2007 гг.» представила эпидемиологические данные по сифилису в Российской Федерации и по федеральным округам за десятилетний

период, уделив внимание современному состоянию диагностики и лечения сифилитической инфекции. Трудностям диагностики врожденного сифилиса, вопросам диагностики и лечения нейросифилиса были посвящены доклады Е.В. Соколовского (Санкт-Петербург) «Клиническая трактовка данных серологических исследований при сифилисе», К.М. Ломоносова (Москва) «Современные проблемы диагностики и лечения сифилиса».

В рамках X Всероссийского съезда дерматовенерологов впервые состоялся «круглый стол» по обсуждению проекта Клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике сифилиса. В основу рекомендаций были положены нормативные документы по ведению больных сифилисом, утвержденные Минздравсоцразвития России. На основании результатов научно-исследовательских работ, практического опыта, накопленного в предшествующие годы, были включены изменения и предложения, выносимые на обсуждение сообщества дерматовенерологов. Проект был подготовлен сотрудниками отделения сифилидологии Государственного научного центра дерматовенерологии. В работе «круглого стола» приняли участие ведущие дерматовенерологи в области сифилидологии: сотрудники научно-исследовательских институтов, кафедр дерматовенерологии высших учебных заведений, выступившие с замечаниями и предложениями по сути представленного материала. Также в дискуссии приняли активное участие главные врачи лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля и дерматовенерологи, ежедневно оказывающие консультативно-диагностическую помощь пациентам с сифилитической инфекцией.

По результатам заседания «круглого стола» было решено создать рабочую группу в составе ведущего кафедрой кожных и венерических болезней, проф. В.В. Дубенского, ведущего кафедрой дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, проф. Е.В. Соколовского, ведущего кафедрой дерматовенерологии Ставропольской государственной медицинской академии, проф. В.В. Чеботарева, ведущего научного сотрудника отделения сифилидологии Государственного научного центра дерматовенерологии, канд. мед. наук Н.В. Китаевой, которая в течение 3 мес. должна проанализировать предложения по внесению изменений в проект Клинических рекомендаций. После чего под эгидой Российского общества дерматовенерологов будет издан окончательный вариант Клинических рекомендаций по ведению больных сифилитической инфекцией, который станет основой новых нормативных документов по диагностике, лечению и профилактике сифилиса.

Особое внимание на Съезде было уделено обсуждению Протоколов лабораторной диагностики гонококковой инфекции и сифилиса, разработанных

совместно с Международной организацией специалистов по сексуальному и репродуктивному здоровью. Активное участие в обсуждении протоколов приняли руководитель диагностической группы по ИППП Международной сети специалистов по сексуальному и репродуктивному здоровью Упсальского университета М. Домейка (Швеция) и руководитель отдела микробиологии департамента по инфекциям, передаваемым половым путем, Национального центра по профилактике ВИЧ, ИППП и туберкулеза, Центра по контролю над инфекционными заболеваниями (CDC) Рон Баллард (США).

Большой интерес участников Съезда вызвали секционные заседания, посвященные проблемам диагностики и лечения урогенитальных инфекционных заболеваний. Заместитель директора по научной работе НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Б.С. Народицкий в своем выступлении представил данные по возможности использования нанотехнологий для получения эффективных и безопасных вакцин для профилактики ИППП.

На секционном заседании «Урогенитальная микоплазменная инфекция. Подходы к терапии» И.В. Раковская (Москва) в своем выступлении отразила современные представления о роли генитальных микоплазм в развитии патологических процессов мочеполовой системы. А.М. Савичевой (Санкт-Петербург) были представлены данные о преимуществах и недостатках различных методов диагностики и лечения микоплазменной инфекции. М.Р. Рахматулина в своем докладе остановилась на современных лечебно-диагностических подходах к ведению больных с урогенитальной микоплазменной инфекцией. По итогам секционного заседания принято решение о необходимости создания клинических рекомендаций по ведению пациентов с урогенитальной микоплазменной инфекцией.

Секционное заседание «Патогенез, лечение и профилактика дерматозов у детей» было посвящено современным методам лечения и диагностики заболеваний кожи. В докладах обсуждалась эпидемиологическая ситуация по заболеваемости и распространенности хронических дерматозов у детей, отмечены факторы риска, влияющие на рост заболеваемости, уделено внимание вопросам качества оказания специализированной помощи. Интерес вызвали доклады, посвященные проблемам профилактики и диагностики аллергических заболеваний кожи, лечению тяжелых хронических дерматозов — псориаза, склеродермии. На вопросы делегатов ответили сопредседатели секции проф. К.Н. Суворова (Российская медицинская академия последипломного образования) и ведущая отделением детской дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии Д.В. Прошутинская.

В рамках X Всероссийского съезда дерматовенерологов проведено секционное заседание «Актуальные вопросы врачебной косметологии и антивозрастной медицины», на котором проблемы современной косметологии были освещены как с научной, так и с практической стороны. В докладе А.А. Кубановой и соавт. был представлен широкий спектр новых медицинских технологий, применяемых в настоящее время в дерматокосметологии. Д.В. Прошутинская в своем выступлении большое внимание уделила фотостарению и нарушениям пигментации, коррекции влияния ультрафиолетового излучения на кожу. В дискуссии обсуждались правовые аспекты, связанные с применением современных косметических препаратов и методик.

По итогам работы Съезда с целью исправления сложившейся неблагоприятной эпидемиологической ситуации по заболеваемости дерматозами,

а также отдельными ИППП, обеспечения повышения качества оказания дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации принята резолюция. В резолюции говорится о необходимости всестороннего изучения причин неблагоприятной эпидемиологической ситуации по заболеваемости ИППП, болезням кожи и подкожной клетчатки в Приволжском, Северо-Западном, Дальневосточном, Уральском и Сибирском федеральных округах с последующим формированием системы мероприятий, направленных на повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребности населения конкретного региона.

Принято решение провести III Всероссийский конгресс дерматовенерологов 27–31 октября 2009 г. в столице Республики Татарстан Казани.

И.Н. Лесная, А.Я. Шульман (Москва).

ПЕРВЫЙ БАЙКАЛЬСКИЙ СИМПОЗИУМ «АНТИВОЗРАСТНАЯ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА»

10–13 ноября 2008 г. в г. Иркутске состоялся I Байкальский симпозиум «Антивозрастная и восстановительная медицина». Организаторами мероприятия выступили: Иркутский государственный медицинский университет (курс медицинской косметологии), областной кожно-венерологический диспансер, учебный Медицинский Центр Комплексных Инновационных Технологий.

Участников симпозиума приветствовали представители администрации и Законодательного собрания, Министерства здравоохранения Иркутской области, Иркутского государственного медицинского университета.

Почетными гостями симпозиума были директор ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», заслуженный деятель науки РФ, главный эксперт-дерматовенеролог Министерства здравоохранения и социального развития РФ, президент Общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов» академик РАМН, доктор мед. наук, профессор Анна Алексеевна Кубанова; заведующая отделением дерматоонкологии и лазерной хирургии Центральной клинической больницы РАН, президент Общества эстетической медицины, действительный член Американской академии дерматологов, доктор мед. наук, профессор Ольга Сергеевна Панова.

В рамках симпозиума прошли научно-тематические семинары по инновационным технологиям антивозрастной медицины и презентация Общества эстетической медицины г. Иркутска.

В рамках I Байкальского симпозиума 10 ноября состоялся «круглый стол» «О совершенствовании оказания специализированной дерматовенерологической помощи в субъектах РФ».

Обсуждались вопросы причин высокого уровня заболеваемости ИППП в Сибирском федеральном округе. Анализ социально-эпидемиологической ситуации по заболеваемости ИППП в Иркутской, Читинской областях и Республике Бурятия показал,

что уровень заболеваемости среди социально неблагополучного контингента в 1,5 раза превышает общероссийский показатель.

Учитывая имеющиеся статистические данные, актуальным и своевременным стало решение о восстановлении работы Межведомственного координационного совета по предупреждению распространения социально-значимых заболеваний.

Восстановление деятельности совета необходимо для организации взаимодействия между органами государственной исполнительной власти, местного самоуправления, правоохранительными органами, миграционной службой, СМИ, органами народного образования.

В числе актуальных задач совета — разработка социальных стандартов по оценке административно-управленческой деятельности органов исполнительной власти и местного самоуправления по предупреждению распространения ИППП.

Актуальной задачей «круглого стола» было обсуждение лицензирования медицинской деятельности по специальности дерматовенерология, учитывая тот факт, что в настоящее время, вне зависимости от уровня оказания дерматовенерологической помощи и форм собственности учреждения, все получают одинаковые лицензии.

Остро обсуждался вопрос введения бюджетных образовательных программ и сертификационных циклов на базе вузов для врачей дерматовенерологов, средних медицинских работников, занятых в специализированных государственных и муниципальных учреждениях.

Было предложено ввести унифицированную рейтинговую систему для врача как способ непрерывного медицинского образования. Также рассматривались вопросы о введении в учебный план сертификационного цикла для врачей общей практики, гинекологов, урологов, терапевтов программы по венерологии и разработке учебных программ по дерматовенерологии для разных уровней оказания дерматовенерологической помощи.



Награждены медалью РОДВ в 2008 году

Кохан Муза Михайловна



КОХАН Муза Михайловна, 1953 г. рождения, дерматовенеролог, доктор медицинских наук, профессор.

Научная деятельность М.М. Кохан началась в 1977 г. в Свердловском научно-исследовательском кожно-венерологическом институте Минздрава РСФСР, сразу после окончания Свердловского государственного медицинского института. За эти годы Муза Михайловна прошла путь от клинического ординатора, младшего, старшего научного сотрудника, затем руководителя клинического отдела, руководителя отдела хронических дерматозов, и с 2002 г. по настоящее время она является руководителем клинического научного отдела Уральского научно-исследовательского института дерма-

товенерологии и иммунопатологии. Имеет высшую врачебную категорию. В 1986 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию «Пиодермиты у рабочих металлообрабатывающего производства», в 2002 г. — докторскую диссертацию, посвященную клинико-иммунологическим аспектам диагностики, течения и терапии Т-клеточных злокачественных лимфом кожи.

М.М. Кохан является разработчиком 26 медицинских технологий по диагностике и лечению хронических дерматозов, утвержденных в соответствии с действующим законодательством и рекомендованных к использованию в Российской Федерации, внедрение которых позволило добиться высокой медицинской, социальной и экономической результативности лечения больных дерматозами.

М.М. Кохан на протяжении многих лет является ведущим клиницистом-дерматологом института. Ежегодно под ее руководством оказывается стационарная помощь 2000–2500 больным тяжелыми хроническими дерматозами. М.М. Кохан является научным координатором Программы по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, выполняемой в ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий». Она участвовала в разработке практических механизмов взаимодействия региональных кожно-венерологических учреждений и центров оказания высокотехнологичной дерматовенерологической помощи, что способствовало повышению (в 1,7 раза) доступности этих услуг для населения, позволило увеличить продолжительность и качество жизни больных с тяжелыми формами хронических дерматозов.

М.М. Кохан — автор 119 научных работ, из них 17 опубликованы в центральной печати и 5 за рубежом, а также 5 пособий для врачей, 6 методических рекомендаций. Муза Михайловна имеет 10 авторских свидетельств на изобретения. Среди опубликованных научных работ монографии «Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии», «Дерматовенерология: принципы и методология планирования ресурсного обеспечения с учетом современных задач и лицензионных требований».

Под руководством и при научном консультировании М.М. Кохан выполнены и успешно защищены 6 кандидатских диссертаций, посвященных разработке и научному обоснованию клинико-патогенетических подходов к оптимизации комплексной терапии больных хроническими дерматозами, в том числе лимфопролиферативными заболеваниями.

М.М. Кохан ведет работу по разделу последипломной подготовки врачей-дерматовенерологов, курируемой институтом зоны Урала, Сибири и Дальнего Востока. Ею с 2002 по 2007 г. подготовлены и проведены лекции и семинары циклов последипломной подготовки врачей-дерматовенерологов и повышения квалификации для 247 врачей территорий Урала, Сибири и Дальнего Востока, а в 2007 г. впервые в РФ проведен цикл обучения врачей по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи больным с тяжелыми инвалидизирующими формами хронических дерматозов.

М.М. Кохан является членом правления Российского общества дерматовенерологов, входит в состав

редакционного совета «Российского аллергологического журнала», является членом ученого совета ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий», Проблемной комиссии при ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и локального этического комитета Уральского НИИ дерматовенерологии.

Результаты научных исследований проф. М.М. Кохан представляет на конференциях, съездах, симпозиумах различного уровня в России и за рубежом. М.М. Кохан систематически оказывает практическую и методическую помощь учреждениям здравоохранения курируемых территорий Урала, Сибири и Дальнего Востока. За большой вклад в развитие дерматовенерологии М.М. Кохан награждена в 1989 г. значком Министерства здравоохранения Российской Федерации «Отличнику здравоохранения». В 2008 г. за многолетний добросовестный труд в системе здравоохранения М.М. Кохан награждена почетной грамотой Правительства Свердловской области.

Награждены медалью РОДВ в 2008 году



Игликов Валерий Адигамович



ИГЛИКОВ Валерий Адигамович, доктор медицинских наук, главный врач Государственного учреждения здравоохранения «Областной кожно-венерологический диспансер № 3» Челябинска.

Игликов Валерий Адигамович, 1948 г. рождения, врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории, организатор здравоохранения, свою трудовую деятельность посвятил здравоохранению Челябинска, где работает 36 лет.

После окончания в 1972 г. лечебного факультета Челябинского государственного медицинского института В.А. Игликов работал врачом-дерматовенерологом, а в 1979 г. назначен главным врачом кожно-венерологического диспансера № 3 Челябинска. В 2006 г., после проведения реорганизации дер-

матовенерологической службы Челябинска путем объединения четырех районных и межрайонных диспансеров города в единое учреждение, В.А. Игликов возглавил Государственное учреждение здравоохранения «Областной кожно-венерологический диспансер № 3». Учреждение оказывает специализированную медицинскую помощь населению численностью более 1 млн.

Как руководитель дерматовенерологической службы крупного промышленного центра Валерий Адигамович уделяет много внимания социальным проблемам, охране здоровья жителей Челябинска, активно участвует в общественной жизни города. Совместно с органами внутренних дел, образования и молодежной политики осуществляет мероприятия по предупреждению распространения социально значимых заболеваний, ответственный исполнитель областной целевой программы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем».

За время работы В.А. Игликов проявил себя как квалифицированный, высокоэрудированный врач, деловой, инициативный организатор здравоохранения. Особенностью стиля его работы как главного врача является нацеленность на укрепление материальной базы дерматовенерологической службы города, создание современных и комфортных условий пребывания пациентов и работы сотрудников. Под его руководством построены и реконструированы 8 лечебных корпусов, открыты стационар для лечения больных с тяжелыми дерматозами и детское дерматологическое отделение. Организованы мощные лабораторные подразделения — централизованная серологическая, бактериологическая, иммунологическая, молекулярная, клиническая и биохимическая лаборатории. Лаборатории оснащены уникальным оборудованием, отвечающим современным лицензионным требованиям и условиям. В практику дерматологической службы Челябинска внедрены новые медицинские технологии: молекулярно-биологические исследования по ДНК-диагностике, метод иммуноблоттинга для диагностики

сифилиса, исследование иммунного статуса и гормональной сферы пациентов.

Возглавляемый Валерием Адигамовичем диспансер является клинической базой кафедры кожных и венерических болезней Челябинской государственной медицинской академии. На базе диспансера осуществляется подготовка медицинских кадров врачебного и среднего медицинского звена. Для жителей Челябинска организованы бесплатные консультации профессорского состава кафедры, в стационарах проводятся регулярные обходы профессора.

В рамках областной целевой программы «Здоровье» за семь месяцев 2007 г. В.А. Игликову удалось открыть и ввести в эксплуатацию на базе ГУЗ «ОКВД № 3» Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями.

Благодаря постоянному стремлению к внедрению новых форм и методов работы, позволяющих расширить рамки привычной деятельности кожно-венерологической службы в условиях социально-экономических реформ, В.А. Игликов в 1990 г. первым в Челябинской области организовал дерматокосметологическую и анонимную помощь населению на хозрасчетной основе.

В 2008 г. в учреждении начата работа по ведению регистра больных с хроническими заболеваниями кожи в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

За 36 лет деятельности Валерий Адигамович стал не только профессиональным организатором здравоохранения, но и ученым. В 1998 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию, а в 2005 г. — докторскую диссертацию «Медицинские и правовые принципы формирования управляемой модели эффективного функционирования кожно-венерологических учреждений государственного и муниципального уровней». В.А. Игликов является автором 64 печатных работ, из них соавтором 4 монографий: «Практика и право», «Медицинские и правовые принципы формирования управляемой модели эффективного функционирования кожно-венерологических учреждений государственного и муниципального уровня», «Эпидемиологические и социальные аспекты заболеваемости сифилисом, приоритетные задачи по предотвращению дальнейшего распростране-

ния инфекции», «Дерматовенерология: принципы и методология планирования ресурсного обеспечения с учетом современных задач и лицензионных требований». Под научным руководством В.А. Игликова исследовательской работой занимаются молодые врачи, соискатели ученой степени кандидата медицинских наук.

Научные разработки Валерия Адигамовича находят применение в практической деятельности диспансера. В частности, очень актуальный в современных условиях вопрос обеспечения контроля качества оказания медицинской помощи. Все положения доклада на тему: «Медико-правовые аспекты организации контроля качества специализированной медицинской помощи в кожно-венерологических учреждениях на современном этапе», прозвучавшего на X Всероссийском съезде дерматовенерологов, соавтором которого является В.А. Игликов, реализуются в работе возглавляемого им диспансера. В учреждении действует 3-ступенчатая система контроля, проводится ежемесячный мониторинг выполнения стандартов качества оказания медицинской помощи дерматовенерологического профиля с принятием административно-организационных решений по полученным результатам.

Многогранная организаторская и научная деятельность Валерия Адигамовича сочетается с активной общественной работой. С 1992 г. по 2003 г. он совмещал работу главного врача с должностью помощника главы администрации Metallургического района Челябинска по здравоохранению, а с 2003 г. с должностью советника главы администрации Metallургического района Челябинска по здравоохранению. Он является членом правления Ассоциации врачей-дерматовенерологов Челябинской области.

Опытный руководитель и мудрый наставник, Валерий Адигамович большое внимание уделяет созданию доброжелательной и в то же время деловой атмосферы в коллективе. Сотрудники диспансера и лично главный врач В.А. Игликов неоднократно отмечены наградами органов государственной власти, Министерства здравоохранения Челябинской области, Законодательного собрания и губернатора Челябинской области, Управления здравоохранения администрации Челябинска. В 1996 г. В.А. Игликову присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Статьи, опубликованные в журнале «Вестник дерматологии и венерологии» в 2008 году

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Белюсова И.Э., Самцов А.В.

Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома 5, 66

Грашин Р.А., Барбинов В.В., Данилов А.О., Самцов А.В.

Регуляция пролиферации кератиноцитов больных псориазом в культурах клеток с использованием липосом 6, 13

Карачева Ю.В., Прохоренков В.И.,

Гайдаш А.А., Чигодайкин Г.П., Бабенко О.А.

Роль клеток Лангерганса в морфогенезе пузырьчатки 4, 4

Кубанова А.А., Мартынов А.А., Лесная И.Н., Кубанов А.А., Милехина Л.Е.

Организация дерматовенерологической помощи:

достижения и перспективы 1, 4

Кубанова А.А., Сидоренко С.В., Фриго Н.В., Лесная И.Н.,

Кубанов А.А., Соломка В.С.

Новые биомедицинские технологии в контроле над распространением инфекций, передаваемых половым путем, на территории Российской Федерации 2, 4

Прошутинская Д.В., Волнухин В.А., Катунина О.Р.,

Вавилов А.М.

Нарушение меланогенеза у больных витилиго: состояние экспрессии меланогенного маркера MELAN-A 5, 70

Ротанов С.В.

Мероприятия внешнего контроля качества серологических исследований, направленных на повышение эффективности диагностики сифилиса 4, 9

Фриго Н.В., Ротанов С.В., Китаева Н.В., Куляш Г.Ю.,

Катунин Г.Л.

Диагностическая информативность реакции пассивной геммагглютинации с ликвором при нейросифилисе 1, 23

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Зильберберг Н.В.

Организационные аспекты управления материально-техническими ресурсами кожно-венерологических учреждений 1, 38

Кубанова А.А., Какорина Е.П., Мартынов А.А.

Приоритетный национальный проект в сфере здравоохранения как основа повышения качества дерматовенерологической помощи населению (вопросы диспансеризации) 1, 33

Кубанова А.А., Панова О.С., Мартынов А.А.

Организационно-правовые аспекты врачебной косметологии и эстетической медицины 2, 15

Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Амозов А.М.,

Тарасова Ю.Б., Гусарова Е.А., Лашкина Н.С.

Правовое обеспечение деятельности врача-дерматовенеролога 1, 28

Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Амозов А.М.,

Тарасова Ю.Б., Гусарова Е.А., Лашкина Н.С.

Роль трудовой мотивации врачей в решении приоритетных направлений оптимизации управления кожно-венерологическими учреждениями 5, 42

Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Филимонкова Н.Н.,

Гришяева Е.В., Кениксфест Ю.В., Кащеева Я.В.

Опыт организации взаимодействия и преемственности по оказанию специализированной помощи больным псориазом 2, 23

Кунгуров Н.В., Масленников М.Л., Зильберберг Н.В.,

Кохан М.М., Алюшкина Н.В.

К вопросу о планировании расходов на оказание специализированной дерматовенерологической помощи в рамках государственного задания 3, 4

Кунгуров Н.В., Уфимцева М.А., Зильберберг Н.В.,

Малишевская Н.П., Сырнева Т.А., Шакуров И.Г.

Опыт активного мониторинга и контроля эпидемиологической ситуации по заболеваемости сифилисом на территориях Урала, Сибири и Дальнего Востока 5, 24

Мартынов А.А., Кубанова А.А.

Повышение качества дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации в рамках реализации государственных программ I* 5, 19

Ташишева Л.А., Миннуллин И.К., Хамитова Р.Я., Вафина Г.Г.

Эпидемиологическая ситуация по инфекциям, передаваемым половым путем, в Республике Татарстан в 1996–2005 гг. 3, 13

Торбин О.Н.

«Реализация приоритетного национального проекта «Здоровье» в Ханты-Мансийском автономном округе — Югра. Стратегический менеджмент в развитии дерматовенерологической службы» 2, 29

Фриго Н.В., Ротанов С.В., Лесная И.Н., Полетаева О.А.,

Полещикова С.А.

Лабораторная диагностика ИППП в Российской Федерации. Результаты национального исследования 5, 33

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Китаева Н.В., Фриго Н.В., Мелехина П.Е.

Актуальные проблемы сифилидологии. Современные технологии диагностики сифилитической инфекции 5, 51

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Акимов В.Г., Братцева Е.В.

Современные методы лечения актинического кератоза 2, 43

Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., Выборнова О.В., Боровая О.В.

Фотохимиотерапия склеродермии и склеродермоподобных заболеваний кожи 4, 39

Знаменская Л.Ф., Фриго Н.В., Каганова Н.Л., Яковлева С.В.

Роль молекулярно-генетических маркеров в прогнозировании терапевтического ответа на генно-инженерные биологические препараты 6, 56

Измерова Н.И., Селицкий Г.Д., Петинати Я.А.,

Чижин В.В., Лепшикова Ф.В.

Приоритетные задачи обеспечения качества и безопасности парфюмерно-косметической продукции 6, 60

Родиков М.В., Прохоренков В.И.

Современные аспекты нейросифилиса 1, 54

Рукша Т.Г., Прохоренков В.И., Таксанова Е.И.
 Применение метода конфокальной микроскопии в дерматологии 2, 49
Селицкий Г.Д., Измерова Н.И., Хубиева З.К.,
Лепшикова Ф.В., Хейдар С.А., Чикин В.В.
 Современные защитные средства кожи и технологии инактивации профессиональных аллергенов 3, 25
Суворова К.Н., Тамазова Л.А., Сысоева Т.А., Яковлев А.Б.
 Развитие учения о себорейной экземе и современные практические вопросы 4, 49

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

Волнухин В.А., Прошутинская Д.В., [Вавилов А.М.],
Катунина О.Р., Выборнова О.В.
 Иммунофенотипическая характеристика клеточных инфильтратов в коже больных витилиго 3, 37
Зинченко Р.А., Суворова К.Н., Аbruкова А.В., Рогов Е.И.,
Гинтер Е.К., Чернова Т.А.
 Эпидемиологические и клинико-генетические исследования наследственного гипотрихоза 1, 43
Махнева Н.В., Белецкая Л.В.
 Экспрессия ранних компонентов комплемента в структурах эпидермиса при иммунопатологических состояниях кожи 2, 52
Рахматулина М.Р., Фриго Н.В., Цыликowa Н.Н.,
Шаталова А.Ю., Лихарева В.С.
 Инновационные технологии в диагностике и выборе лечения воспалительных заболеваний мочеполовой системы 5, 77
Резайкина А.В., Рахматулина М.Р., Просовецкая А.Л.
 Показатели местного неспецифического иммунитета у больных кандидозным вульвовагинитом 1, 51
Сидоренко С.В., Фриго Н.В., Кухарева Е.Н., Соломка В.С.,
Буканов Н.А., Полевщикова С.А.
 Генетическое разнообразие штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, выявленных от больных гонореей из территорий Российской Федерации 3, 31
Фриго Н.В., Дударева Л.А., Ротанов С.В., Иванов А.М.
 Иммуноблоттинг в диагностике ранних форм сифилиса 4, 57
Шакуров И.Г., Бородулина Е.А., Балтер И.А., Зонтова Е.А.
 Особенности туберкулиновых проб при атопическом дерматите 4, 63
Ширинский И.В., Ширинский В.С., Кожевников В.С.
 Содержание субфракций липопротеинов сыворотки крови и их связь с фенотипом иммунокомпетентных клеток у больных псориазом 3, 44
Новиков Ю.А., Новиков А.И., Репина Т.В., Радул Е.В.,
Притыкина Т.В., Петрова Ю.А., Романов А.А.
 Показатели коагуляционного гемостаза и функционального состояния эндотелия у больных вторичным сифилисом 6, 70

ОБМЕН ОПЫТОМ

Белоусова И.Э., Никонова С.М., Пирятинская В.А.,
Ключарева С.В., Казаков Д.В., Сима Р.
 Синдром гранулематозной «вялой» кожи как редкий вариант грибовидного микоза 2, 68
Домейка М.
 Результаты регионального российско-шведского проекта «Улучшение контроля и профилактики ИППП» 2, 72
Прошутинская Д.В.
 Об оптимальной продолжительности узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии больных витилиго 2, 64

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Белоусова Т.А.
 Наружная терапия аллергического дерматита и экземы 2, 97
Воронина Л.Г., Михайлова Е.А., Кузнецова Е.К.,
Михайлова О.О., Шерман Ю.Ф.
 Клинико-микробиологические особенности течения инфекции, обусловленной *Neisseria gonorrhoeae* 6, 94
Дмитрук В.С., Карталов М.Г., Солятова В.М.
 Применение средства Карталин в терапии псориаза 4, 76
Дубенский В.В., Дубенский Вл.В., Григорьева Г.Н.
 Ангиокератома Фордайса в клинической практике 3, 68
Знаменская Л.Ф., Осокина Д.Е., [Вавилов А.М.]
 Синдром Свита 2, 94
Знаменская Л.Ф., Шарапова К.Г.
 Себорейная (эритематозная) пузырчатка, ошибки в диагностике 4, 73
Клеменова И.А., Мишина Ю.В., Шебашова Н.В.
 Ониходистрофии в практике детской дерматовенерологии 1, 79
Корнищева В.Г., Курбанов Б.М., Свиридова К.В.
 Патология ногтей пластин у больных псориазом 3, 71
Котрехова Л.П.
 Сахарный диабет и онихомикоз стоп — этиология, клиника, лечение 6, 89
Кочергин Н.Г., Кочергин С.Н.
 Особенности наружной терапии чувствительных участков кожи у больных атопическим дерматитом 3, 77
Кубанов А.А., Матушевская Ю.И.
 Опыт применения препарата Инфликсимаб в лечении тяжелых форм псориаза 6, 75
Кубанов А.А., Петровский Ф.И.
 Влияние эффективности терапии (активированный пиритион цинка (скин-кап) на качество жизни больных псориазом 2, 80
Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Надгериева О.В.,
Матушевская Ю.И.
 Дезлоратадин в терапии больных хронической идиопатической крапивницей 3, 51
Кубанова А.А.
 Активированный пиритион цинка (скин-кап) в лечении легкого и среднетяжелого папулезно-бляшечного псориаза. Результаты рандомизированного, плацебо контролируемого исследования «АНТРАЦИТ» 1, 59
Львов А.Н., Кирилюк А.В.
 Роаккутан в терапии угревой болезни: новая схема низких доз 2, 88
Надгериева О.В., Мареева А.Н.
 Гиполипидемическая терапия на фоне применения ацитретина при стойком пустулезном акродерматите Аллопо 2, 104
Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Ивашкина Н.Ю.,
Шустер А.М., Мартъянов В.А.
 Влияние пробиотиков на функциональное состояние эпидермального барьера кожи лица 4, 80
Рахматулина М.Р.
 Гонококковая инфекция у несовершеннолетних: социально-эпидемиологические особенности и анализ уровня антибиотикорезистентности *Neisseria gonorrhoeae* 1, 75
Самсонов В.А., Знаменская Л.Ф., Куровская Т.А., Юрасов С.Н.
 О рубцующем пемфигоиде с множественными поражениями кожи и слизистых оболочек 6, 82

Самцов А.В., Барбинов В.В., Белоусова И.Э.

Опухолевидная красная волчанка 3, 75

Степанова Ж.В.

Клинические особенности и лечение микроспории в современных условиях 6, 85

Трофимова И.Б., Глебова Л.И.

Эрозивная форма лейкоплакии слизистой оболочки полости рта — редкий вид предрака 1, 73

Чистякова И.А., Гришко Т.Н., Бассе Ф.Б.

Болезнь острова Меледа (наследственная ладонно-подошвенная кератодермия) 1, 66

Чистякова И.А., Исаева Д.Р.

Булезный пемфигоид Лёвера, особенности диагностики и терапии 4, 67

Чистякова И.А., Мугадова Р.Д., Дворовая Ю.Г.

Вулгарная пузырчатка, спровоцированная ятрогенными факторами 2, 86

Чистякова И.А., Самсонов В.А., Волнухин В.А., Полтенко И.В., Мурашова Е.А.

Кожные проявления реакции «трансплантант против хозяина» 3, 59

Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н., Смольников А.В.

Клиническая эффективность и безопасность препарата Фамвир в терапии тяжелого течения генитальной формы герпес-вирусной инфекции 5, 83

НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Акимов В.Г.

Биологические эффекты ультрафиолетового облучения кожи 3, 81

Кубанова А.А., Фриго Н.В., Савичева А.М.,

Соколовский Е.А., Брилене Т., Дзак Д., Баллард Р., Исон К.,

Халлен А., Домейка М., Унемо М.

Протоколы лабораторной диагностики гонорейной инфекции 1, 83

Раковская И.В.

Микоплазмы и микоплазменные инфекции 5, 60

ВРАЧЕБНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Губанова Е.И., Шарова А.А., Лапатина Н.Г.

Влияние инъекций стабилизированной гиалуроновой кислоты на состояние кожи губ 6, 99

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Медицинская технология № ФС-2006/249 от 15 августа 2006 г.

Селективная фототерапия детей, больных витилиго 4, 31

Медицинская технология № ФС-2006/250 от 15 августа 2006 г. Терапия больных псориазом, атопическим дерматитом и витилиго узкополосным средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм 3, 17

Медицинская технология № ФС-2006/251 от 15 августа 2006 г. Лечение больных псориазом методом ПУВА-ванн 3, 21

Медицинская технология № ФС-2007/052 от 20 апреля 2007 г.

Лечение больных ограниченной склеродермией длинноволновым ультрафиолетовым излучением УФА-1 диапазона 4, 34

Медицинская технология № ФС-2006/253-у от 15 августа 2006 г.

Применение высокоинтенсивного диодного лазерного излучения с длиной волны 0,81 мкм в лечении доброкачественных новообразований кожи 2, 35

Медицинская технология № ФС-2006/254-у от 15 августа 2006 г.

Лечение больных псориазом и витилиго ультрафиолетовым эксимерным лазерным излучением с длиной волны 308 нм 2, 39

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Завьялов А.И., Оркин В.Ф.

Профессор П.В. Никольский и его научный вклад в развитие мировой и отечественной дерматовенерологии (к 150-летию со дня рождения) 3, 85

ХРОНИКА

II Всероссийский конгресс дерматовенерологов 1, 98

«Межрегиональная научно-практическая конференция дерматовенерологов и врачей смежных специальностей:

«Дерматовенерология — итоги первого этапа реформирования и перспективы развития» 5, 127

Награждены медалью РОДВ в 2008 году 5, 123

Иванов О.Л., Халдин А.А., Мареева Е.Б., Монахов С.А.

Юбилейная XXV научно-практическая конференция

«Рахмановские чтения» 4, 86

ЮБИЛЕЙ

Амозов М.Л. (к 60-летию со дня рождения) 5, 135

Кубанова А.А. (к 60-летию со дня рождения) 5, 131

Новиков А.И. (к 60-летию со дня рождения) 5, 133

Профессор Евгений Владимирович Орлов.

К 60-летию со дня рождения 1, 103

НЕКРОЛОГ

Памяти Довжанского С.И. 6, 114

Памяти Сазоновой Л.В. 2, 108

КЛАЦИД™
кларитромицин больше чем антибиотик

Чем измерить высоту призвания?

Врач - больше чем профессия.
Клацид - больше чем
антибиотик.

Клацид обладает широким спектром действия, более того, он улучшает отхождение мокроты!



Клацид® (Клацид). Регистрационные номера: 125 мг/5 мл - П NР012722/01 от 20.03.2008, 250 мг/5 мл - ЛС-000491 от 26.08.2005
Международное непатентованное название: кларитромицин. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Кларитромицин - полусинтетический антибиотик группы макролидов, оказывает антибактериальное действие против следующих возбудителей: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae, Haemophilus acroanthracis, Moraxella catarrhalis, Neisseria meningitidis, Legionella pneumophila, Pasteurella multocida, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae (TWAR), Chlamidia trachomatis, Borrelia burgdorferi, Clostridium perfringens, Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium acnes, Bacteroides fragilis, Mycobacterium avium complex (MAC), Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Bordetella pertussis, Pasteurella multocida. ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ: инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами. К этим заболеваниям относятся: инфекции нижнего отдела дыхательных путей (бронхит, пневмония), инфекции верхнего отдела дыхательных путей (фарингит, синусит), отиты, инфекции кожи и мягких тканей (фолликулит, рожистое воспаление); распространенные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные Mycobacterium avium и Mycobacterium intracellulare; локализованные инфекции, вызванные Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum и Mycobacterium kansasii. Кларитромицин показан для ликвидации Н.руби и снижения частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки. Противопоказания: повышенная чувствительность к препаратам группы макролидов; тяжелые нарушения функции печени и/или почек; одновременный прием кларитромицина с диуретиками стероиды, а также эфедрин, эритромицин, пимозидом, терфенадином, эрготамином, диэтилэрготамином, порфирин, беременность, период лактации. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Для приема внутрь. Готовую суспензию можно принимать с пищей или без, в том числе с молоком. Подготовлена упаковка и использовано; во флакон с гранулами постепенно добавляют воду. Затем флакон встряхивают для получения суспензии. После встряхивания уровень суспензии должен доходить до риски. В случае лекарственной формы 125 мг/5 мл объем суспензии после встряхивания должен составлять 40 мл, при этом 5 мл суспензии будут содержать 125 мг кларитромицина, в случае лекарственной формы 250 мг/5 мл объем суспензии после встряхивания должен составлять 100 мл, при этом 5 мл суспензии будут содержать 250 мг кларитромицина. Суточная доза суспензии кларитромицина для применения в педиатрии составляет 15 мг/кг/сут., разделенная на 2 приема (7,5 мг/кг), вплоть до 500 мг два раза в сутки в случаях микобактериальных инфекций. Продолжительность лечения от 5 до 10 суток в зависимости от тяжести состояния больного. Терапия стрептококкового фарингита должна продолжаться по крайней мере 10 суток. У детей с диссеминированными или локализованными микобактериальными инфекциями (M. avium, M. kansasii, M. chelonae, M. fortuitum, M. kansasii) рекомендуемая доза кларитромицина составляет 15-30 мг/кг/сут. в два приема. ПОВЕЩЕНИЕ: Наиболее часто отмечаются жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, боли в животе, рвота и диспепсия). Имеются сообщения о развитии псевдомембранозного колита. К другим побочным эффектам относятся головные боли, нарушение вкуса и преходящее повышение ферментов печени. Для получения подробной информации по побочным эффектам ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами может приводить к изменению их сывороточной концентрации и, соответственно, фармакодинамическим эффектам: апрезолам, астемизол, карбамазепин, цимостазол, цизаприд, ципрофлоксацин, дисопирамид, алкалоиды эрготамина, лавасатин, симастатин, метилпреднизолон, мидазолам, омега-3, пероральные антикоагулянты (варфарин), пимозид, клонидин, рифабутин, спиронолактон, тетролол, тирафендин, триазолам, винифлицин, фенитоин, теофиллин и вальпроат натрия, полициклин, дигоксин, зидовудин, ритонавир. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство компании Эбботт. Информация для медицинских работников, не для пациентов.

1. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. «Макролиды в современной клинической практике». Смоленск: Русич, 1998

000 «Эбботт Лэбораториз»
115114, Россия, г. Москва, Дербеневская наб., 11А.
Тел.: (495) 258-42-70, факс: (495) 258-42-71
www.abbott.com

Abbott
A Promise for Life