



Учредители

Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Минздравсоцразвития России»



Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов»

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

3'2009

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.: (499) 785-20-96, 785-20-21
e-mail: margo@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

ИЗДАТЕЛЬСТВО:

ООО «ДЭКС-Пресс»
125167, Москва, 4-я ул. 8 Марта, д. 6а,
тел./факс: (495) 730 5352, 730 5317,
e-mail: info@dex.ru
Перепечатка материалов или их фрагментов
допускается только по согласованию с редакцией
в письменном виде.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 2 670 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

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

А.А. КУБАНОВА, И.Н. ЛЕСНАЯ, А.А. КУБАНОВ, Н.В. ФРИГО, С.В. РОТАНОВ,
М.Р. РАХМАТУЛИНА

Разработка новой стратегии контроля
над распространением инфекций, передаваемых
половым путем, на территории Российской Федерации

4

URGENT PROBLEM

A.A. KUBANOVA, I.N. LESNAYA, A.A. KUBANOV, N.V. FRIGO, S.V. ROTANOVA,
M.R. RAKHMATULINA

Development of a new strategy for management of
contagious sexually transmitted infections in the Russian
Federation

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А.А. КУБАНОВ, А.А. МАРТЫНОВ, О.В. НАДГЕРИЕВА

Развитие высокотехнологичной медицинской помощи
по профилю «дерматовенерология» в федеральных
медицинских учреждениях и особенности ее оказания
на примере Государственного научного центра
дерматовенерологии

13

ORGANIZATION OF HEALTH SERVICE

A.A. KUBANOV, A.A. MARTYNOV, O.V. NADGERIEVA

Development of technology intensive medical care in
dermatovenerology of federal health care establishments
and peculiarities of such a care as exemplified by the state
scientific center of dermatovenerology

И.Г. ШАКУРОВ, И.В. ПЕРЦЕВАЯ, И.А. БАЛТЕР, А.И. ТАБАШНИКОВА

Социально-гигиеническая характеристика пациентов
государственных и частных медицинских учреждений,
оказывающих дерматовенерологическую помощь

20

I.G. SHAKUROV, I.V. PERTSOVAYA, I.A. BALTER, A.I. TABASHNIKOVA

Social-and-hygienic characteristic of patients of state and
private health care institutions rendering dermatovenerologic
assistance

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, О.Р. КАТУНИНА, С.В. ЯКОВЛЕВА

Первичные лимфомы кожи

25

LITERATURE REVIEW

L.F. ZNAMENSKAYA, O.R. KATUNOVA, S.V. YAKOVLEVA

Primary skin lymphomas

М.Р. РАХМАТУЛИНА, А.Ю. ШАТАЛОВА

Современные представления о микробиоценозе
вагинального биотопа и его нарушениях у женщин
репродуктивного возраста

38

M.R. RAKHMATULINA, A.Y. SHATALOVA

Modern ideas on vaginal biotope normocenosis and its
disorders diagnosed in reproductive women (literature
review)

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.А. ГОРЯЧЕВА, В.А. САМСОНОВ, О.Р. КАТУНИНА, В.А. ВОЛНУХИН

Анализ структурных изменений кожи больных
атопическим дерматитом под влиянием узкополосной
(311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии

43

SCIENTTIFIC RESEARCHES

T.A. GORIACHEVA, V.A. SAMSONOV, O.R. KATUNINA, V.A. VOLNUKHIN

Analysis of structural skin changes in patients with atopic
dermatitis under influence of narrow-band (311 nm)
medium-wave ultraviolet therapy

И.Г. ШАКУРОВ, И.Б. ГЛУБОКОВА, А.И. ТАБАШНИКОВА

Психоэмоциональный статус и личностно-
характерологические особенности пациентов
с рубцовыми изменениями кожи

50

ILDAR G. CHAKUROV, IRINA B. GLUBOKOVA, ASIA I. TABACHNIKOVA

Psycho-emotional status and psychological characteristic
patients of cicatrix's

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

И.Н. АВДИЕНКО, А.А. КУБАНОВ

Эффективность дальней длинноволновой
ультрафиолетовой терапии у больных atopическим
дерматитом

61

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

I.N. AVDIENKO, A.A. KUBANOV

Efficiency of distant long-wave ultra violet therapy in
patients with atopic dermatitis

Л.М. ОГОРОДОВА, Е.В. ДЕЕВА, И.А. ДЕЕВ

Клиническая и патогенетическая эффективность разных
режимов фармакотерапии при atopическом дерматите
у детей

64

L.M. OGORODOVA, E.V. DEEVA, I.A. DEEV

Clinical and pathogenic efficacy of various drug treatment
regimens in case of atopic dermatitis in children

И.А. ГОРЛАНОВ, И.Р. МИЛЯВСКАЯ, Л.М. ЛЕЙНА

Клиника, диагностика и лечение раннего врожденного
сифилиса

73

I.A. GORLANOV, I.R. MILJAVSKAYA, L.M. LEINA

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSING AND TREATMENT OF
EARLY CONGENITAL SYPHILIS IN THE NEONATAL PERIOD

А.А. КУБАНОВА, М.Р. РАХМАТУЛИНА

Урогенитальные инфекционные заболевания,
вызванные генитальными микоплазмами.
Клинические рекомендации

78

A.A. KUBANOVA, M.R. RAKHMATULINA

Urinogenetal infectious diseases caused by genital
mycoplasma. Clinical recommendations

М.М. ХОБЕЙШ

Гептрал® в терапии псориаза

84

M.M. HOBEJSH

Heptral® in therapy of psoriasis

**ВРАЧЕБНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ
И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

П.Н. МИРЗОЕВА, Е.В. МАТУШЕВСКАЯ, Я.З. ЗАЙДИЕВА
Топические фитоэстрогены в коррекции
инволюционных изменений кожи

**MEDICAL COSMETOLOGY
AND AESTHETIC MEDICINE**

P.N. MIRZOEVA, E.V. MATUSHEVSKAYA, Y.Z. ZAIDIEVA
Topical phytoestrogens for involutional skin
changes correction

87

ЮБИЛЕИ

Т.А. ГЛАВИНСКАЯ
К 85-летию со дня рождения

Ю.К. СКРИПКИН
К 80-летию со дня рождения

JUBILEES

93

95

Подписаться на журнал
«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»
(второе полугодие 2009 года)
можно во всех почтовых отделениях связи России
в каталоге
АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»
«ГАЗЕТЫ. ЖУРНАЛЫ».
ИНДЕКС ПОДПИСКИ — 72082

РАЗРАБОТКА НОВОЙ СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ НАД РАСПРОСТРАНЕНИЕМ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.А. КУБАНОВА, И.Н. ЛЕСНАЯ, А.А. КУБАНОВ, Н.В. ФРИГО, С.В. РОТАНОВ, М.Р. РАХМАТУЛИНА

DEVELOPMENT OF A NEW STRATEGY FOR MANAGEMENT OF CONTAGIOUS SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN THE RUSSIAN FEDERATION

A.A. KUBANOVA, I.N. LESNAYA, A.A. KUBANOV, N.V. FRIGO, S.V. ROTANOVA, M.R. RAKHMATULINA

Об авторах:

А.А. Кубанова, директор, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», академик РАМН, д. м. н., профессор (Москва);
И.Н. Лесная, заместитель директора по научно-клинической работе, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий» (Москва);
А.А. Кубанов, заместитель директора по научной работе, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий» (Москва);
Н.В. Фриго, главный научный сотрудник, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий» (Москва);
С.В. Ротанов, ведущий научный сотрудник, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий» (Москва);
М.Р. Рахматулина, ведущий научный сотрудник, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий» (Москва).

В статье приведены данные по разработке новой стратегии контроля над распространением инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), направленной на стабилизацию эпидемиологической ситуации, связанной с распространением ИППП, и снижение заболеваемости ИППП в России.

Описаны новые организационные технологии контроля, в том числе: система мониторинга резистентности возбудителей ИППП к применяемым антимикробным препаратам; система контроля качества лабораторных исследований в специализированных лечебно-профилактических учреждениях, осуществляющих диагностику ИППП; информационные технологии по учету заболеваемости ИППП; организация системы первичной и вторичной профилактики ИППП среди социально-уязвимых групп населения (детей и подростков). Разработка новых стратегий контроля осуществлена в рамках выполнения Федеральных целевых программ, направленных на борьбу с распространением ИППП на территории Российской Федерации. Отмечена эффективность новых организационных технологий контроля над распространением ИППП, выразившаяся в существенном снижении к 2008 году уровня заболеваемости ИППП и стабилизации эпидемиологических показателей по ИППП в Российской Федерации, что убедительно показывает эффективность проводимых мероприятий и необходимость их дальнейшего развития.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, организационные технологии, антибиотикорезистентность, контроль качества лабораторной диагностики, информационное обеспечение, социально-уязвимые группы населения.

The article contains data on development of a new strategy for management of contagious sexually transmitted infections (STI) aimed at stabilization of epidemiological situation caused by STI propagation and decrease in STI incidence in Russia.

Here new management technologies are described, among them are: the system for monitoring of STI agents resistance to antimicrobial agent administered; laboratory researches quality control system for specialized medical and preventive treatment facilities engaged in STI diagnosing; information technologies for STI incidence recording; organization of a system for first and secondary STI prevention in vulnerable groups (children and teenagers). The new management strategy has been developed within the framework of Federal Target Programs aimed towards control of STI propagation in the Russian Federation. The efficiency of new organization technologies for STI propagation control manifested itself in significant decrease of STI incidence in the year 2008 and epidemiological indicators stabilization was observed speaking in favour of the measures being taken and the need for their further development.

Keywords: sexually transmitted infections, organization technologies, antibiotic resistance, laboratory diagnostics quality control, information support, vulnerable groups.

Социальные, экономические и политические изменения, происходившие в 80—90-е годы XX века в России, явились основными детерминантами, способствовавшими осложнению эпидемиологической ситуации не только по инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП), но и по многим другим

заболеваниям социального характера, в том числе ВИЧ-инфекции, туберкулезу, наркомании. В этот период правительством страны было принято решение о пересмотре многих нормативно-правовых документов, касающихся разработки и внедрения в практику здравоохранения новых подходов к тактике ведения больных ИППП. Основной акцент был сделан на профилактику заболеваний и внедрение современных технологий диагностики и лечения ИППП [1].

В целях стабилизации ситуации с заболеваемостью социально значимыми болезнями, сложившейся на рубеже XX — XXI веков в Российской Федерации, 13 ноября 2001 г. Правительство Российской Федерации утвердило Постановление № 790 «О Федеральной целевой программе «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2006 гг.)», а в 2007 г. — Постановление № 280 «О Федеральной целевой программе «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)» [2,3]. В качестве составной части в обе Федеральные целевые программы была включена подпрограмма «Инфекции, передаваемые половым путем» (далее Программа), направленная на борьбу с распространением ИППП.

К моменту начала работы над разработкой Программы в Российской Федерации был недостаточно организован системный подход к изучению возможных причин широкой распространенности ИППП. Не учитывался факт возрастания резистентности возбудителей ИППП к антимикробным препаратам (АМП), отмечаемый во всем мире [4]. Систематические исследования по оценке антибиотикорезистентности возбудителей ИППП, результаты которых являются основой для разработки высокоэффективных схем лечения, в Российской Федерации до 2002 г. не проводились. Антимикробная терапия нередко назначалась эмпирически, без учета чувствительности возбудителей ИППП к АМП [5,6], что во многом способствовало развитию осложнений (эктопическая беременность, бесплодие, воспалительные заболевания органов малого таза) и широкому распространению заболеваний, обусловленных штаммами возбудителей ИППП, резистентными к применяемым АМП.

Состояние материально-технического обеспечения специализированных научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждений, осуществляющих диагностику ИППП, было недостаточным, а их штатная укомплектованность не соответствовала современным требованиям. Контроль качества лабораторной диагностики ИППП осуществлялся недостаточно, с использованием контрольных материалов, не разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации, что определяло низкий уровень проводимых диагностических исследований и приводило к неполному выявлению возбудителей ИППП [7,8].

Одним из негативных последствий изменений в системе здравоохранения, особенно в звене первичной профилактики, явилась нерегулируемость полового поведения молодежи и, как следствие этого, — резкий рост заболеваемости ИППП среди несовершеннолетних. В молодежной среде отмечался высокий уровень недоверия к кожно-венерологическим учреждениям, обращала на себя внимание психологическая незрелость подростков и некритичное отношение к своему здоровью. Немаловажным фактором, влияющим на рост заболеваемости,

послужило появление такой популяционной группы, как безнадзорные и беспризорные дети. Заболеваемость ИППП в этой группе трудно контролируема и приобрела характер эпидемии. Несмотря на то что в крупных городах существуют специализированные центры для беспризорных детей, медицинская помощь им не оказывалась или оказывалась не в полном объеме.

Для решения проблемы оказания квалифицированной медицинской помощи детям и подросткам с ИППП требовался комплексный подход, включающий в себя не только организацию лечебно-диагностической помощи несовершеннолетним, но и психолого-социальную поддержку, проведение социально-психологической реабилитации молодежи из групп риска по ИППП, а также организацию первичной и вторичной профилактики ИППП среди несовершеннолетних.

На момент начала работы Программы в Российской Федерации отсутствовала унифицированная информационная структура, которая позволяла бы в полной мере получать достоверную оперативную информацию для оценки уровня заболеваемости, структуры, динамики и тенденций распространения ИППП. Используемые программы базировались на устаревших технологиях, не отвечали современным требованиям и не позволяли получать всю необходимую информацию в короткие сроки.

Таким образом, проблема борьбы с распространением ИППП требовала системного подхода к ее решению путем координированных действий федеральных органов исполнительной власти, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации, научных, общественных организаций в рамках федеральной целевой программы.

Основной целью Программы явились стабилизация эпидемиологической ситуации, связанной с распространением ИППП в России, снижение заболеваемости ИППП.

Единственным путем обеспечения успешного выполнения целей Программы в отведенные для этого сжатые сроки явилось внедрение на территории Российской Федерации новых организационных мероприятий контроля над распространением ИППП, в число которых вошли:

- создание системы мониторинга резистентности возбудителей ИППП к применяемым АМП;
- проведение эффективного контроля качества лабораторных исследований в специализированных лечебно-профилактических учреждениях, осуществляющих диагностику ИППП;
- совершенствование специализированной медицинской помощи при ИППП, в том числе оснащение медицинским и лабораторным оборудованием учреждений, участвующих в работах по развитию системы мониторинга изменчивости и контроля качества лабораторной диагностики возбудителей ИППП;

— информационное обеспечение деятельности дерматовенерологических учреждений по учету заболеваемости и мониторингу выполнения мероприятий Программы;

— организация системы первичной и вторичной профилактики ИППП среди социально уязвимых групп населения (детей и подростков);

— стандартизация методов диагностики и лечения путем подготовки стандартных операционных процедур, стандартов, протоколов и обучение медицинского персонала.

Одним из наиболее важных разделов работы по выполнению мероприятий Программы явилась организация единой системы мониторинга распространения резистентных к антибиотикам штаммов возбудителей ИППП и разработка рекомендаций по лечению ИППП, наиболее актуальных по распространенности и негативному влиянию на здоровье больных [9, 10].

Необходимым условием создания системы мониторинга явилось формирование в федеральном государственном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии» (ГНЦД) научно-методической базы, которая включала уникальное лабораторное оборудование и кадровый потенциал, позволившие проводить современные микробиологические и молекулярные исследования возбудителей ИППП, осуществлять подготовку методической документации, регламентирующей стандартизацию всех этапов исследований, а также обучение персонала лабораторий специализированных лечебно-профилактических учреждений субъектов Российской Федерации. Основой для создания такой базы явилась предшествующий богатый опыт сотрудников ГНЦД в разработке и проведении мероприятий по предупреждению распространения ИППП на территории Российской Федерации.

Одной из первых была начата работа по контролю над распространением гонококковой инфекции. Это было обусловлено высоким уровнем заболеваемости гонококковой инфекцией среди населения Российской Федерации, а также широким распространением в разных странах мира резистентности *N. gonorrhoeae* к АМП, применяемым для лечения гонореи [11—16].

Для выполнения поставленных задач в рамках мониторинга антибиотикорезистентности гонококковой инфекции в период с 2002 по 2004 г. в ГНЦД на основании анализа существующего российского и международного опыта были разработаны сборники стандартных операционных процедур, в которых описаны способы получения, сохранения и доставки клинического материала от больных гонореей из лечебно-профилактических учреждений, методы получения культуры возбудителя гонококковой инфекции и проведения видовой идентификации *N. gonorrhoeae*, определения чувствительности *N. gonorrhoeae* к АМП [17—19].

В целях обеспечения стандартизации исследований, выполняемых в рамках мониторинга, в учреждениях — участниках Программы осуществлялось обучение персонала учреждений стандартным способам проведения работ в соответствии с требованиями стандартных операционных процедур. Обучение проводилось как в профильных учреждениях субъектов Российской Федерации во время командировок сотрудников ГНЦД в лечебно-профилактические учреждения субъектов Российской Федерации, так и на научно-практических мероприятиях — съездах, конгрессах, конференциях и семинарах, проходивших в Москве и других городах Российской Федерации (Екатеринбург, Нижний Новгород, Казань, Архангельск, Санкт-Петербург, Краснодар и др.). Разработка и внедрение стандартных операционных процедур в работу учреждений способствовали значительному повышению качества лабораторной диагностики возбудителей ИППП [20—22].

В 2003 г. для участия в мониторинге антибиотикорезистентности гонококка были отобраны 5 лечебно-профилактических учреждений субъектов Российской Федерации, соответствовавших «Стандартным требованиям к организации деятельности лабораторий, осуществляющих диагностику ИППП», разработанным в ГНЦД.

В 2004 г. число участников мониторинга составило 13, в 2005 г. — 24, в 2006—2008 гг. — 36. Всего за период с 2003 по 2008 г. в ГНЦД из лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации поступили 5264 культуры *N. gonorrhoeae*, выделены и сохранены 3533 культуры *N. gonorrhoeae*. Расширение географической и популяционной зон мониторинга позволило, начиная с 2005 г., осуществлять анализ результатов антибиотикорезистентности гонококка на территории федеральных округов Российской Федерации.

Определение чувствительности *N. gonorrhoeae* к АМП в процессе мониторинга проводилось методом серийных разведений в агаре, который был предложен Международным комитетом по клиническим лабораторным стандартам в качестве стандарта при выявлении чувствительности возбудителя гонореи к АМП. Метод предполагает определение минимальной концентрации антибиотика, подавляющей рост микроорганизма (МПК), с разделением всех штаммов в соответствии с существующими критериями и в зависимости от величины МПК на три основные категории: чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные штаммы.

Результаты мониторинга антибиотикорезистентности гонококка, проведенного в рамках Программы в 2003—2008 гг., позволили сделать обоснованный вывод о том, что препаратами выбора для лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации являются препараты группы цефалоспоринов — цефтриаксон и цефиксим [23]. С позиции доказательной

медицины научно обоснована необходимость исключения из схем лечения гонококковой инфекции в Российской Федерации пенициллина, тетрациклина и препаратов фторхинолонового ряда (ципрофлоксацина), так как уровень резистентности к ним *N. gonorrhoeae* во много раз превосходил уровень, рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения для эффективной терапии гонореи. В связи со значительным увеличением в 2006—2008 гг. в сравнении с 2005 г. числа штаммов *N. gonorrhoeae*, не чувствительных к спектиномицину, этот препарат рекомендовано назначать только под контролем чувствительности к нему *N. gonorrhoeae*. Азитромицин, по данным мониторинга 2008 г., рекомендован как препарат выбора только в двух округах Российской Федерации — Уральском и Сибирском (к данному препарату оказались чувствительны все штаммы *N. gonorrhoeae*); в остальных округах Российской Федерации лечение гонореи азитромицином может назначаться только под контролем чувствительности к нему *N. gonorrhoeae*.

Полученные в результате проведения мониторинга данные оформлены в виде «Информационных бюллетеней по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам 2004—2008 гг.», опубликованных и доступных на сайте ГНЦД [www. snivki. ru](http://www.snivki.ru). Предложенные методические подходы стали основой для разработки системы мониторинга резистентности к АМП и других возбудителей ИППП, в том числе сифилиса и урогенитального хламидиоза.

Помимо изучения антибиотикорезистентности гонококка к АМП микробиологическими методами в рамках мониторинга было впервые в России проведено изучение свойств возбудителя гонореи молекулярно-генетическими методами. Данное направление работ осуществлялось путем использования технологической платформы, включавшей совокупность амплификационных технологий и методов генодиагностики: полимеразная цепная реакция с последующей электрофоретической детекцией продуктов амплификации; прямое секвенирование фрагментов генома; метод минисеквенирования с определением молекулярных масс продуктов реакции на масс-спектрометре (MALDI TOF MS); идентификация нуклеотидного полиморфизма в локусах генома *N. gonorrhoeae*, ответственных за формирование резистентности к пенициллинам (*penA*, *penA*), тетрациклинам (*rpsJ*, *tetM*), фторхинолонам (*gyrA*, *parC*), спектиномицину (ген 16S РНК генома *N. gonorrhoeae*), макролидам (*erm* и *mef* гены); определение нуклеотидного полиморфизма Png-гена — основного белка наружной мембраны *N. gonorrhoeae*, обеспечивающего проникновение антибиотиков внутрь бактериальной клетки.

В результате исследований, впервые проведенных в России в 2003—2004 гг., была установлена гетерогенность выделенных штаммов *N. gonorrhoeae* с преобладанием штаммов, принадлежавших к РІВ-серовару (86—90% штаммов) и ассоциированных

с развитием мультирезистентности, над штаммами, относившимися к РІА-серовару (10—14% штаммов). Результаты генотипирования штаммов *N. gonorrhoeae*, проведенного в рамках мониторинга в 2005—2008 гг., показали дальнейшее увеличение распространенности штаммов *N. gonorrhoeae*, относившихся к РІВ-серовару, в сравнении с 2004 г., что явилось свидетельством нарастания антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* в Российской Федерации [17].

Исследования показали, что назначение АМП различных фармакологических групп способствовало возникновению характерных для каждого из препаратов мутаций в генах возбудителя, появление которых может приводить к развитию его резистентности к АМП вследствие снижения аффинности антибиотика к мишени его действия, снижения транспорта антибиотика внутрь бактериальной клетки или усиления эффлюкса (выведения) антибиотика из бактериальной клетки.

Идентификация генетических маркеров антибиотикорезистентности в локусах генома *N. gonorrhoeae*, ответственных за формирование устойчивости к пенициллинам и тетрациклинам, проведенная на протяжении 2003—2008 гг., показала значительное преобладание хромосомных механизмов развития устойчивости к пенициллину и тетрациклину над плазмидными. При проведении работ по выявлению маркеров устойчивости *N. gonorrhoeae* к фторхинолонам наличие хромосомных механизмов резистентности к препаратам этой группы было обнаружено более чем у половины изученных штаммов *N. gonorrhoeae*. Отмечено преобладание мутантного генотипа штаммов *N. gonorrhoeae*, что сочеталось с высоким уровнем устойчивости к препарату из группы фторхинолонов — ципрофлоксацину, определявшейся микробиологическими методами. При изучении нуклеотидного полиморфизма в гене 16S РНК генома *N. gonorrhoeae*, ответственном за формирование резистентности к спектиномицину, начиная с 2006 г., констатировано наличие мутаций у ряда изученных штаммов.

Таким образом, проведенная в рамках Программы работа по изучению генетической гетерогенности гонококка на территории Российской Федерации и молекулярных механизмов его резистентности к АМП способствовала получению новых знаний о причинах высокого уровня антибиотикорезистентности возбудителя гонококковой инфекции, а следовательно, неудач в лечении гонореи.

С 2006 г. в рамках выполнения мероприятий Федеральной целевой программы было начато изучение генетической вариабельности бледной трепонемы.

Бледная трепонема относится к числу некультивируемых патогенов, поэтому изучение механизмов резистентности возбудителя к применяемым для ее лечения антибиотикам в настоящее время должно быть основано на применении молекулярно-биоло-

гических подходов с определением генетически детерминированных локусов и мутаций в них, отвечающих за развитие устойчивости к АМП.

Изучение возможности прогнозирования антибиотикорезистентности бледной трепонемы осуществлялось путем определения генетических маркеров резистентности *T. pallidum* к АМП. Для выполнения работ по изучению резистентности *T. pallidum* к АМП был разработан комплекс молекулярно-генетических методов для детекции генетических маркеров резистентности бледной трепонемы к АМП, позволяющий с высокой чувствительностью и специфичностью в течение короткого времени идентифицировать генетические маркеры устойчивости к основным классам антибиотиков, в той или иной степени используемых при терапии сифилитической инфекции, а также прогнозировать развитие резистентности *T. pallidum* к АМП.

В результате исследований, проведенных в 2006—2008 гг., в полученном от больных сифилисом биологическом материале, содержащем бледную трепонему, не было обнаружено мутаций в генах *T. pallidum*, обуславливающих устойчивость микроорганизма к АМП, применяемым при лечении сифилиса: β-лактамным антибиотикам, тетрациклинам и макролидам, что позволило сделать заключение об отсутствии на настоящий момент устойчивости возбудителя сифилиса — бледной трепонемы к данным видам АМП в Российской Федерации и дало основание рекомендовать использовать β-лактамные антибиотики (пенициллин, цефтриаксон), тетрациклин и макролиды для терапии сифилиса в Российской Федерации в соответствии с утвержденными методическими указаниями и клиническими рекомендациями [24].

Таким образом, в настоящее время для проведения мониторинга изменчивости возбудителей ИППП и их резистентности к применяемым АМП создана система контроля, включающая центральное учреждение — ГНЦД, выполняющее организационные, научно-методические, координирующие и исследовательские функции, и сеть научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации, осуществляющих сбор, выделение штаммов возбудителей ИППП и их доставку в центральное учреждение для проведения микробиологических и молекулярно-генетических исследований.

На базе ГНЦД организована Центральная лаборатория, осуществляющая координацию работ по развитию системы мониторинга изменчивости и контроля качества лабораторной диагностики возбудителей ИППП. Центральная лаборатория оснащена уникальным современным общелабораторным и исследовательским оборудованием, позволяющим осуществлять все виды работ по мониторингу антибиотикорезистентности возбудителей ИППП на уровне мировых стандартов, и обес-

печивает проведение всех видов работ с биологическим материалом, полученным от пациентов, в соответствии со стандартными операционными процедурами.

Для регистрации получаемых из регионов Российской Федерации биологических образцов и культуры возбудителей ИППП разработана электронная база данных, которая содержит необходимую информацию обо всех поступающих штаммах *N. gonorrhoeae* и образцах биологического материала, содержащих бледную трепонему (анамнестические данные, результаты клинического и лабораторного исследований).

Для хранения возбудителей ИППП и биологических образцов, содержащих возбудителей ИППП, на базе ГНЦД создана Коллекция штаммов, генетического материала и клинических образцов возбудителей ИППП.

Одним из важных разделов Программы явилась разработка системы контроля качества лабораторной диагностики ИППП. Для этих целей была разработана Концепция проведения внешнего и внутрилабораторного контроля качества лабораторной диагностики ИППП, включающая обоснование стратегии и тактики мероприятий контроля, методологию его проведения в специализированных лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации; составлен регистр лабораторий, выполняющих исследования по диагностике ИППП, включающий сведения о кадровом составе, квалификации сотрудников серологических лабораторий 798 лечебно-профилактических учреждений (кожно-венерологические диспансеры, центры профилактики СПИДа, областные станции переливания крови, центральные районные больницы, городские и районные поликлиники) и бактериологических лабораторий 227 лечебно-профилактических и санитарно-эпидемиологических учреждений. Были разработаны и внедрены в практику учреждений стандартные операционные процедуры по методам лабораторной диагностики сифилиса и гонореи, которые касались всех этапов лабораторной диагностики, включая правила и методологию проведения внешнего и внутрилабораторного контроля качества. Разработаны стандартизованные требования к организации клинико-диагностических лабораторий, осуществляющих лабораторную диагностику ИППП, которые включали положения по организации работы с возбудителями III—IV групп патогенности, кадровому и материально-техническому обеспечению лабораторий [22].

В ходе выполнения Программы были разработаны основные положения системы внешнего и внутрилабораторного контроля качества лабораторной диагностики сифилиса, разработаны и прошли государственную регистрацию контрольные материалы для серологической диагностики сифилитической инфекции («Экспертная панель контрольных сывороток для диагностики си-

филиса «ЭП СИФИЛИС», регистрационное удостоверение №ФСР 2007/00695 от 18.09.07 г.) [7,21].

С 2002 по 2008 г. с использованием разработанной в ГНЦД панели контрольных материалов, разрешенной к медицинскому применению, в лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля Российской Федерации были проведены циклы внешнего контроля качества серологической диагностики сифилиса (ВКК_{сифилис}), что позволило в короткие сроки повысить качество исследований по выявлению антител, ассоциированных с сифилитической инфекцией [8].

При проведении ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития» циклов ВКК_{сифилис} в период 2004—2008 гг. в них принимали участие от 31 до 85 серологических лабораторий кожно-венерологических учреждений субъектов Российской Федерации (в 2004 г. была проконтролирована 31 лаборатория, в 2005 г. — 59, в 2006 г. — 70, в 2007 г. — 30, в 2008 г. — 85 лабораторий). Качество проводимых серологических исследований оценивалось путем анализа частоты совпадений результатов серологических реакций в лабораториях субъектов Российской Федерации с данными их аттестации, приведенными в аналитических паспортах контрольных сывороток, а также с результатами их исследования в экспертной серологической лаборатории ГНЦД. При этом данные исследования сывороток крови в лечебно-профилактических учреждениях субъектов Российской Федерации признавались неудовлетворительными в случае несовпадения результатов в определении титра антител (в полуколичественных методах исследования) более чем на одно разведение.

Итоги контроля показали, что наибольший процент неудовлетворительных результатов (22,6—27,3 % в 2004—2005 гг.) был отмечен при проверке качества выполнения нетрепонемного теста — реакции микропреципитации с кардиолипновым антигеном (РМП), который широко применяется для скрининга и оценки эффективности терапии сифилиса. Необходимо иметь в виду, что представление недостоверных результатов выполнения указанного теста может повлечь за собой диагностические ошибки в выявлении больных сифилисом.

При выполнении трепонемных тестов лаборатории показали меньший процент неудовлетворительных результатов, однако в ходе контрольных мероприятий 2004—2005 гг. в значительном числе лабораторий было выявлено неудовлетворительное качество выполнения таких трепонемных тестов, как реакция иммунофлюоресценции (РИФ), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) и иммуноферментный анализ (ИФА) (в 2004 и 2005 г. в РИФ — соответственно 21,7 и 10,1 %; в РПГА — соответственно 8,4 и 9,3 %; в ИФА — соответственно от 16,4 и 1,8 % неправильных результатов), что могло привести к ошибкам в диагностике сифилитической

инфекции и искажению действительной картины заболеваемости сифилисом.

В последующие годы при проведении циклов ВКК_{сифилис} была установлена положительная динамика результатов контроля, заключающаяся в снижении числа неудовлетворительных результатов исследований как нетрепонемных (в РМП — снижение числа неудовлетворительных результатов с 22,6 % в 2004 г. до 13,7 % в 2008 г.), так и трепонемных тестов (в РИФ — снижение числа неудовлетворительных результатов с 21,7 % в 2004 г. до 3,2 % в 2008 г.; в РПГА — соответственно с 8,4 до 4,8 %; в ИФА — соответственно с 16,4 до 0,94 %).

Таким образом, при выполнении задач Федеральной целевой программы, касающихся повышения эффективности оказания медицинской помощи больным ИППП, была разработана и получила реальное воплощение Система внешнего и внутрилабораторного контроля качества лабораторных исследований на сифилис, были разработаны стандартные условия выполнения регламентированных серологических исследований для выявления в образцах биологического материала иммунных антител, ассоциированных с сифилитической инфекцией, начат выпуск разрешенных к применению контрольных материалов для серодиагностики сифилиса. При проведении контрольных циклов ВКК_{сифилис} в период 2004—2008 гг. значительно увеличилось число серологических лабораторий,



принявших участие в контрольных мероприятиях, а также существенно повысилось качество серологической диагностики сифилиса.

Результатом разработки новых организационных технологий контроля над распространением ИППП на территории Российской Федерации явилось внедрение программного продукта по обеспечению оперативного сбора статистических данных о заболеваемости ИППП в субъектах Российской Федерации.

В качестве технологической основы медицинской информационной системы лечебно-профилактических учреждений использовались программные продукты серии «Медиалог». На их базе был создан программный продукт «Электронная история болезни для ведения пациентов в лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля» (см. Свидетельство...).

Система «Электронная история болезни для ведения пациентов в лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля — Поликлиника» используется для автоматизации учета, организационной деятельности и ведения документации в лечебно-профилактических учреждениях амбулаторно-поликлинического типа, а для автоматизации ведения документации в лечебно-профилактических учреждениях стационарного типа применяется медицинская система «Электронная история болезни для ведения пациентов в лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля — Стационар». Для лечебно-профилактических учреждений с совмещенным профилем обе узаконные системы используются совместно.

Разработанные системы «Электронная история болезни для ведения пациентов в лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля» позволяют решать основные задачи по сбору, хранению, обработке и передаче в центральную базу данных информации из лечебно-профилактических учреждений: данные о заболеваниях (формы статистического учета), пациентах, посещениях, оказанных медицинских услугах, лечебно-диагностических назначениях, динамике показателей состояния здоровья пациентов, диагнозах, профилактических осмотрах и т. д. Таким образом, вся информация о пациенте собирается непосредственно в ходе врачебного приема и на протяжении всего лечебного процесса. Медицинские информационные системы серии «Электронная история болезни для ведения пациентов в лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля» решают как задачи автоматизации учета, организационной деятельности и ведения документации в лечебно-профилактических учреждениях, так и задачи, относящиеся к ведению Центра обработки данных (прежде всего сбор, первичная статистическая обработка и передача данных в центральную базу данных). Статистическая информация (статистические формы, информация по диагнозу, эпидемиологи-

ческому надзору), собранная в лечебно-профилактических учреждениях региона, направляется и обобщается в центральной базе данных, находящейся в ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития». В качестве протокола обмена используется самый современный стандарт SOAP, основанный на использовании XML формата и технологии WEB-служб. В основе разработанной системы лежит мощная центральная база данных на базе промышленной СУБД (Microsoft SQL Server 2000), дополненная современными технологиями обработки данных, включая OLAP, Data Mining и Data Warehouse. Основа разработанной системы — это многоуровневая распределенная объектная платформа для управления разнообразной информацией, предназначенная для построения масштабных территориально распределенных систем управления данными. Создание и внедрение единой программы баз данных по выявленным случаям ИППП в лечебно-профилактических учреждениях на территории Российской Федерации позволяет оперативно получать, обобщать и анализировать данные из субъектов Российской Федерации.

Результатом реализации этого направления стали разработка и внедрение на базе собственного программного продукта единой информационно-аналитической системы, которая на регулярной основе объединяет большой объем медицинской информации из лечебно-профилактических учреждений РФ в единую базу данных. К 2008 г. компьютерная программа регистрации и ведения пациентов с ИППП была установлена в 30 лечебно-профилактических учреждениях субъектов Российской Федерации.

Разработанная система получения информации и анализ статистических данных обеспечивают возможность проведения оперативного учета, организации эффективного контроля ИППП и действенную обратную связь с лечебно-профилактическими учреждениями субъектов Российской Федерации в зависимости от меняющейся эпидемиологической ситуации.

В настоящее время сотрудниками ГНЦД накоплен достаточный опыт работы по внедрению организационных технологий проведения первичной и вторичной профилактики ИППП среди социально уязвимых групп населения (детей и подростков). Начиная с 2004 г. в подростковых центрах профилактики и лечения ИППП, созданных под руководством сотрудников ГНЦД на базе 35 специализированных кожно-венерологических учреждений, ведется работа по оказанию медицинской помощи несовершеннолетним с ИППП.

С момента открытия подростковых центров и до настоящего времени консультативно-диагностическая помощь была оказана более чем 51 000 детей и подростков, общее количество посещений центров превысило 132 000. Анализ полученных в 2005—2008 гг. данных показал высокий уровень выявления ИППП: среди обследованных

детей и подростков было выявлено более 7 500 случаев заболевания ИППП, что составило около 15 % от всех обратившихся.

Сотрудниками подростковых центров особое внимание уделяется проведению профилактической работы и оказанию лечебно-диагностической помощи социально неадаптированным несовершеннолетним, а также воспитанникам детских домов и центров социальной помощи. Медицинская и психологическая помощь была оказана более 4 000 детей и подростков из «групп повышенного риска». При анализе результатов клинико-лабораторного обследования, проведенного детям, оставшимся без попечения родителей, был отмечен высокий уровень заболеваемости ИППП в данной группе — более 70%, что значительно превышает аналогичные показатели у социально адаптированных детей и подростков и диктует необходимость проведения лечебно-диагностической и профилактической работы с несовершеннолетними.

Одним из приоритетных направлений в деятельности подростковых центров является профилактическая работа с несовершеннолетними. В 2004—2008 гг. сотрудниками подросткового центра ГНЦД проводилась работа по подготовке адаптированной литературы информационно-образовательного характера для распространения среди молодежи во время медицинских приемов в подростковых центрах профилактики и лечения ИППП и в ходе выездных мероприятий (в образовательных учреждениях, в местах досуга молодежи и т. д.). Содержание буклетов было направлено на ознакомление потенциальной аудитории с возможными путями инфицирования ИППП, основными их клиническими проявлениями, мерами профилактики и ориентировано на мотивацию ответственного сексуального поведения и выбора постоянного полового партнера как наиболее эффективного метода профилактики ИППП.

С целью достижения информированности молодежи о путях распространения ИППП, о последствиях, которые они оказывают на здоровье человека, в том числе репродуктивное, был использован один из наиболее современных видов предоставления информации — Интернет. Созданный интернет-сайт www.irppp.ru выполняет роль отправной точки для целевой аудитории с целью предоставления максимально полной информации по проблемам ИППП.

С 2005 г. профилактическая деятельность подростковых центров осуществляется при взаимодействии с молодежными, общественными и государственными организациями и с образовательными учреждениями. По согласованию с руководством образовательных учреждений сотрудниками подростковых центров регулярно проводились лекции для подростков, посвященные вопросам профилактики ИППП и формированию ответственного сексуального поведения. С 2005 г. более чем в 3 000 образовательных учрежде-

ний Российской Федерации были проведены профилактические мероприятия с подростками. Все лекции сопровождались демонстрацией наглядных материалов и пособий, разработанных сотрудниками ФГУ ГНЦД, что позволило значительно улучшить качество изложения информации.

Сотрудниками ГНЦД была подготовлена программа по обучению волонтеров, которая успешно применялась в подростковых центрах С.-Петербурга, Архангельска, Мурманска, Иркутска, Ставрополя, Нижнего Новгорода. С 2005 г. было проведено более 120 семинаров и тренингов, в которых приняли участие более 1 000 подростков. Продолжение работы подростков по профилактике ИППП в своих формальных и неформальных коллективах позволило мотивировать молодежь на сохранение репродуктивного здоровья и информировать о возможности получения медицинской и психологической помощи в подростковых центрах.

Реализация мероприятий Программы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» способствовала снижению к 2008 г. (по сравнению с 2002 г.) заболеваемости следующими ИППП:

— сифилисом со 171 283 случаев (119,9 случая на 100 000 населения) до 93 136 случаев (65,2 случая на 100 000 населения); гонореей со 134 950 случаев (94,4 случая на 100 000 населения) до 90 974 случаев (63,7 случая на 100 000 населения); трихомонозом с 405 508 случаев (283,8 случая на 100 000 населения) до 284 844 случаев (199,5 случая на 100 000 населения); урогенитальным хламидиозом со 153 524 случаев (107,4 случая на 100 000 населения) до 138 822 случаев (97,2 случая на 100 000 населения).

Достижение основной цели Программы — стабилизация эпидемиологической ситуации, связанной с распространением ИППП, и снижение заболеваемости ИППП в России — стало возможным благодаря проведению целевых организационно-методических мероприятий, связанных с внедрением новых организационных технологий контроля над распространением ИППП на территории Российской Федерации:

— созданию национальной системы мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей ИППП, которая в дальнейшем может быть использована для проведения мероприятий эпидемиологического характера, направленных на контроль за заболеваемостью сифилитической инфекцией, урогенитальным хламидиозом, трихомонозом, папилломавирусной инфекцией, генитальным герпесом и другими ИППП;

— созданию системы контроля качества лабораторной диагностики ИППП, первый успешный опыт применения которой связан с проведением регулярных циклов ВВК_{сифилис}, позволивших значительно улучшить состояние серологической диагностики сифилиса в специализированных ле-

чебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля, и будет в дальнейшем распространен на другие ИППП;

— разработке и внедрению в работу специализированных лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического профиля эффективной компьютерной программы регистрации и ведения баз данных пациентов с ИППП, обеспечивающей возможность проведения оперативного учета, анализа статистических данных, организации эффективного контроля над распространением ИППП и действенную обратную связь с лечебно-профилактическими учреждениями субъектов Российской Федерации в зависимости от меняющейся эпидемиологической ситуации;

— организации системы оказания специализированной медицинской помощи несовершеннолетним, позволившей путем проведения профилактических мероприятий снизить заболеваемость ИППП среди детей и подростков в субъектах РФ.

Наметившаяся в 2005—2008 гг. стабилизация эпидемиологических показателей по ИППП в Российской Федерации убедительно свидетельствует об эффективности проводимых мероприятий и необходимости их дальнейшего развития.

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 286 от 07.12.93 г. «О совершенствовании контроля за заболеваниями, передаваемыми половым путем»; № 291 от 30.07.01 г. «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем».
2. Федеральная целевая программа «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» (подпрограмма «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера»), утвержденная Постановлением Правительства Российской Федерации № 790 от 13 ноября 2001 г.
3. Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)» (подпрограмма «Инфекции, передаваемые половым путем»), утвержденная Постановлением Правительства Российской Федерации № 280 от 10.05.2007 г.
4. Кубанова А.А., Говорун В.М., Фриго Н.В., Кубанов А.А., Припутневич Т.В., Лесная И.Н. Мониторинг антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* и молекулярных механизмов ее развития в Российской Федерации // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2006. № 5. С. 17—24.
5. Kubanova A., Frigo N., Kubanov A. et al. National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 2005—2006 and recommendations of first-line antimicrobial drugs for gonorrhoea treatment in Russia // *Sex Transm Inf* 2008. Vol. 84. P. 285—9.
6. Kubanova A., Frigo N., Kubanov A. et al. National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* from 2005 to 2007 through Ru-GASP in Russia — prevalence of resistance, trends and gonorrhoea treatment recommendations/ In: Conference on Sexually Transmitted Infections and HIV/AIDS, 24th IUSTI — Europe, 4th-6th 2008, Milan. Abstract book p. 68—69.
7. Система внешнего и внутреннего контроля качества лабораторной диагностики заболеваний, передаваемых половым путем, в Российской Федерации (Основные положения)/ Авторы: А.А.Кубанова, Н.В.Фриго, С.В.Ротанов, А.А.Кубанов, Т.В.Припутневич, Т.Е.Вахнина, В.Г.Нестеренко, А.П.Суслов, М.В.Коноплева / М.: ГУ «ЦНИКВИ Росздрава», 2006. 40 с. (<http://www.cnikvi.ru>).
8. Kubanova A. Elaboration of external quality control system of laboratory diagnosis of *Treponema pallidum* infection in Russian Federation / Kubanova A., Rotanov S., Frigo N., Kubanov A. et al. // *International Journal of STD & AIDS. Clinical practice in sexual health* (22—nd IUSTI-Europe Conference on STI, Versailles, 19—21. 10.2006), 2006. Vol. 17. Suppl. I. P. 52.
9. WHO Western Pacific Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 2006// *Commun Dis Intell.* 2008. Vol. 32. P. 48—51.
10. WHO GASP Document, «Rationale and applications for the current (2008) WHO panel of *Neisseria gonorrhoeae* for antimicrobial resistance surveillance for public health purposes, and instructions for their use» / (Technical document D007—0408—1#1) 2008, WHO Collaborating Centre for STD, Sydney.
11. Gonorrhoea — Incidence rate (per 100,000 population). Published by World Health Organization Regional Office for Europe. Available at: Centralized information system for infectious diseases (CISID)/ Sexually transmitted infections (STI) [<http://data.euro.who.int/cisid>].
12. Bala M, Jain RK, Ray K. Antimicrobial susceptibility profile of resistance phenotypes of *Neisseria gonorrhoeae* in India. *Sex Transm Dis.* 2008. Vol. 35. P. 588—91.
13. CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2006 Supplement: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) Annual Report 2006. 2008. CDC, Atlanta, GA
14. Deguchi T, Yasuda M. Lack of nationwide surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Japan // *Ann Intern Med.* 2008. Vol. 149. P. 363—4.
15. Dillon JAR, Ruben M., Li H. et al. Challenges in the control of gonorrhoea in South America and the Caribbean: Monitoring the development of resistance to antibiotics// *Sex Transm Dis.* 2006. Vol. 33. P. 87—95.
16. GRASP Steering Group. The Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) Year 2007 report. London: Health Protection Agency 2008. Available at <http://www.hpa.org.uk>
17. С.В.Сидоренко, Н.В.Фриго, Е.Н.Кухарева, В.С.Соломка, С.А.Полевщикова. Генетическое разнообразие штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, выявленных от больных гонореей из территории Российской Федерации// *Вестн. дерматол. и венерол.* 2008. № 3. С. 31—36.
18. А.А.Кубанова, Н.В.Фриго, С.В.Сидоренко et al. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in the Russian Federation in 2006 // *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2007 March, Vol. 29, Suppl. 2. P. 8.
19. А.А.Кубанова, Н.В.Фриго, А.А.Кубанов, et al. Results of surveillance of antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Russian Federation in 2006 // 17th ISSTD International Society for STD Research, 10th IUSTI World Congress. -July 29—August 1 2007, Seattle, Washington, USA. P. 310.
20. Фриго Н.В., Ротанов С.В., Лесная И.Н. и соавт. Лабораторная диагностика ИППП в Российской Федерации// *Результаты национального исследования* // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2008. № 5. С. 33—41.
21. Ротанов С.В. Разработка и опыт проведения внешнего контроля качества серологических исследований для диагностики сифилиса в дерматовенерологических учреждениях Российской Федерации // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2007. № 3. С. 22—26.
22. Кубанова А.А. Стандартные требования к организации деятельности лабораторий, осуществляющих диагностику ИППП / А.А.Кубанова, Н.В.Фриго, А.А.Кубанов, С.В.Ротанов, И.Н.Лесная, С.А.Полевщикова, Л.Е.Мелехина, Е.Н.Кухарева // М.: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития России», 2008. 14 с. (<http://www.cnikvi.ru>).
23. Kubanova A., Pripitnevich T., Kubanov A. et al. Results of surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and recommendation of gonorrhoea treatment in Russian Federation // *International journal of STD&AIDS. Clinical practice in sexual health*, 22—nd IUSTI-Europe Conference on STI, Versailles. 2006. P. 35.
24. Kubanova A. The results of estimation of the quality of the serologic diagnosis of *Treponema pallidum* infection in Russian Federation / A. Kubanova, S. Rotanov, N. Frigo, A. Kubanov // BASHH/ASTDA 3rd annual joint Conference «Converging Approaches in STI and Reproductive Health» (Spring Meeting. N-York, 7—10.05.2008) *Sex Transm Inf* 2008; 84; e1: 8.

РАЗВИТИЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ» В ФЕДЕРАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ И ОСОБЕННОСТИ ЕЕ ОКАЗАНИЯ НА ПРИМЕРЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

А.А. КУБАНОВ, А.А. МАРТЫНОВ, О.В. НАДГЕРИЕВА

Development of technology intensive medical care in dermatovenerology of federal health care establishments and peculiarities of such a care as exemplified by the state scientific center of dermatovenerology?

A.A. KUBANOV, A.A. MARTYNOV, O.V. NADGERIEVA

Об авторах:

А.А. Кубанов, директор, заместитель директора по научной работе, д.м.н., профессор (Москва);
А.А. Мартынов, заместитель директора по лечебной работе, к.м.н., ФГУ ГНЦД Росмедтехнологий (Москва);
О.В. Надгериева, заведующая отделением клинической дерматологии, к.м.н., ФГУ ГНЦД Росмедтехнологий (Москва).

На основании собственных наблюдений представлен анализ развития высокотехнологичной медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля. Клинические наблюдения авторов позволили представить преимущества лечения больных с использованием высоких медицинских технологий.

Изложены подходы к ведению больных в условиях Государственного научного центра дерматовенерологии, представлен анализ основных показателей, определяющих эффективность исполнения государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология».

Ключевые слова: высокотехнологичная медицинская помощь, федеральные медицинские учреждения, хронические заболевания кожи, Государственный научный центр дерматовенерологии.

Based on own observations, the analysis of technology intensive medical dermatovenerological care development was carried out. Clinical observations obtained by the authors made it possible to see the advantages of treatment with technology intensive medical techniques.

Approaches to management of patients in the State Scientific Center of Dermatovenerology are described; the analysis of key indicators defining the efficiency of completion of the state task on rendering technology intensive medical dermatovenerological care is represented.

Keywords: technology intensive medical care, federal health care institutions, chronic skin diseases, State Scientific Center of Dermatovenerology.

Разграничение полномочий между уровнями публичной власти, начавшееся в 2004 г., послужило основой для перераспределения уровней оказания специализированной медицинской помощи. Основные объемы дерматовенерологической медицинской помощи в настоящее время оказываются в кожно-венерологических диспансерах, находящихся в ведении субъектов Российской Федерации, и федеральных медицинских учреждениях.

Основными особенностями современного этапа оказания дерматовенерологической помощи являются:

— низкая доступность высокотехнологичной медицинской помощи по профилю (за период с 2002 по 2008 г. показатель обеспеченности по профилю увеличился в 4 раза, но не превысил 1,6 на 100 000 населения);

— самостоятельное формирование органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации объемов оказания медицинской помощи (амбулаторно-поликлинической, стационарной);

— использование неэффективных схем медикаментозной терапии в связи с недоступностью сов-

ременных лекарственных средств и недостаточной подготовленностью врачей-дерматовенерологов;

- низкий уровень организации оказания медицинской помощи и диспансерного наблюдения в медицинских учреждениях;

- слабое информационное и материально-техническое обеспечение государственных медицинских учреждений;

- недостаточная правовая грамотность медицинских работников;

- нерациональное (и подчас необоснованное) применение глюкокортикостероидных средств системного действия.

Оказание высокотехнологичной медицинской помощи, получившей значительное развитие в последние несколько лет, предусматривает возможность использования в диагностике и терапии больных современных медицинских технологий, применение которых в условиях большинства специализированных лечебно-профилактических учреждений субъектов Российской Федерации практически невозможно.

Впервые обеспечение больных с хроническими заболеваниями кожи дорогостоящими (высокотехнологичными) видами медицинской помощи было введено приказом Минздрава России и Российской академии медицинских наук от 20.02.2002 № 50/14 «Об организации оказания высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи в учреждениях здравоохранения федерального подчинения». За счет средств федерального бюджета лечение хронических дерматологических заболеваний проводилось на базе двух федеральных медицинских учреждений, в том числе Государственного научного центра дерматовенерологии (ГНЦД).

В течение 2004 г. виды высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемой больным с хроническими заболеваниями кожи, были конкретизированы, их число было увеличено до трех (приказ Минздравсоцразвития России и Российской академии медицинских наук от 06.04.2005 № 259/19 «Об организации оказания дорогостоящей (высокотехнологичной) медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в федеральных специализированных медицинских учреждениях, подведомственных Федеральному агентству по здравоохранению и социальному развитию, Федеральному медико-биологическому агентству и Российской академии медицинских наук»):

- лечение хронических дерматологических заболеваний с применением системных иммуносупрессантов (циклоsporин А), препаратов ретиноевого ряда (неотигазон), цитокиновой терапии, фотохимиотерапии, эксимерного лазерного излучения;

- комбинированное лечение злокачественных лимфом кожи, саркомы Капоши;

- лечение генетически обусловленных дерматологических заболеваний (фолликулярный дискера-

тоз Дарье, красный отрубевидный волосяной лишай Девержи).

Одновременно было увеличено количество федеральных медицинских учреждений, оказывавших данные виды медицинской помощи в течение 2005 г. и I квартала 2006 г., а также число больных, которым такая помощь была предоставлена.

Недостатком организации оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи до 2006 г. было прежде всего отсутствие единого порядка ценообразования для учреждений, выполняющих высокотехнологичные виды медицинской помощи, а также достоверной и объективной информации о реальной потребности населения в отдельных видах высокотехнологичной медицинской помощи. Последнее обстоятельство в значительной степени определялось отсутствием плановой работы органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации по отбору больных, нуждавшихся в оказании помощи с использованием высоких медицинских технологий.

Обозначенные недостатки организации препятствовали формированию государственного задания на оказание высокотехнологичных видов медицинской помощи, что позволило бы перейти на оплату медицинской помощи по конечному результату — «за пролеченного больного» и тем самым обеспечить интерес специалистов не только к качественному оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, но и к развитию новых высокоэффективных методов лечения.

По сути, объемы целевого финансирования высокотехнологичной (дорогостоящей) медицинской помощи не зависели от реальной стоимости оказываемых ее видов, числа и состава больных, получивших лечение с применением высоких медицинских технологий. При этом часть федеральных медицинских учреждений, участвовавших в оказании высокотехнологичной медицинской помощи, могла самостоятельно изменять профильность госпитализаций в пределах утвержденного в установленном порядке раздела оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Начиная со II квартала 2006 г., механизм оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета претерпел значительные изменения, чему способствовало начало реализации мероприятий приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения, в том числе законодательно было определено понятие высокотехнологичной медицинской помощи как составной части специализированной медицинской помощи, которая оказывается гражданам при заболеваниях, требующих специальных методов диагностики, лечения и использования сложных, уникальных или ресурсоемких медицинских технологий.

Изменения коснулись и оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным с хроническими заболеваниями кожи. Были разработаны стан-

дарты оказания высокотехнологичной медицинской помощи, определена потребность в предоставлении отдельных видов медицинской помощи, рассчитан норматив финансовых затрат по профилю.

Специалистами ГНЦД были разработаны проекты стандартов оказания высокотехнологичной медицинской помощи по следующим нозологиям: атопический дерматит; кожная Т-клеточная лимфома; красный плоский лишай; псориаз; псориатический артрит; пузырьчатка; склеродермия (локализованная). В последующем указанные проекты стандартов были утверждены соответствующими приказами Минздравсоцразвития России и стали основой оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета.

На основании разработанных стандартов был сформирован Перечень высокотехнологичных видов медицинской помощи, оказываемых за счет средств федерального бюджета. Впервые выделенный в 2006 г. профиль «дерматовенерология» объединил 6 высоких медицинских технологий, а именно:

— фотохимиотерапия с внутренним и наружным применением фотосенсибилизаторов при псориазе, атопическом дерматите, красном плоском лишае, локализованной склеродермии, кожной Т-клеточной лимфоме;

— комплексное лечение больных с тяжелыми формами псориаза, атопического дерматита, локализованной склеродермией с применением узкополосной средневолновой и дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии;

— бальнеофотохимиотерапия (ПУВА-ванны) в лечении больных с тяжелыми формами псориаза с выраженной висцеральной патологией;

— поликомпонентное лечение больных с распространенными формами псориаза, атопического дерматита, истинной пузырьчатки, склеродермии, красного плоского лишая с применением цитостатических, иммуносупрессивных средств и эфферентных методов воздействия;

— комбинированное лечение тяжелых форм псориаза, включая псориатический артрит, с применением генно-инженерных биологических препаратов и остео-, хондропротективных средств;

— поликомпонентная медикаментозная терапия с применением реконструктивно-пластических операций и реконструкцией доз облучения при местных лучевых поражениях.

В последующем раздел «Дерматовенерология» Перечня высокотехнологичных видов медицинской помощи, оказываемой за счет средств федерального бюджета, вплоть до 2008 г. оставался неизменным, что определялось потребностью в данных видах медицинской помощи.

В связи с переводом федеральных медицинских учреждений на работу в условиях исполнения государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи со II квартала 2006 г.

в соответствии с приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации № 220 от 29.03.2006 был внедрен новый механизм финансирования высокотехнологичной медицинской помощи по конечному результату (средства федерального бюджета стали направляться не на содержание федеральных медицинских учреждений, а на компенсацию затрат по утвержденным нормативам за получивших лечение больных).

Норматив финансовых затрат на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» был сформирован на основе стандартов оказания высокотехнологичной медицинской помощи с учетом Номенклатуры работ и услуг в здравоохранении, включающей простые и сложные медицинские услуги. Указанный норматив финансовых затрат утверждается ежегодно и включает расходы в расчете на одного леченого больного:

— на оплату труда работников с учетом начисления на заработную плату — в среднем до 30 % от норматива финансовых затрат;

— на приобретение медикаментов, включая оплату дорогостоящих расходных материалов (имплантов, имплантатов, других изделий медицинского назначения, вживляемых в организм человека, и т.д.), предусмотренных стандартами оказания высокотехнологичной медицинской помощи, утверждаемыми Минздравсоцразвития России, — в среднем до 60 % от норматива финансовых затрат;

— на приобретение, техническое обеспечение и ремонт медицинского оборудования, используемого при оказании высокотехнологичной медицинской помощи, — в среднем до 10 % от норматива финансовых затрат.

При этом следует учитывать, что расчетный норматив финансовых затрат на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» значительно превышает утверждаемый норматив финансовых затрат на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю (так называемый среднепрофильный норматив) и не покрывает всех расходов федерального медицинского учреждения, связанных с предоставлением высоких медицинских технологий. Так, расходы на лечение больного псориатическим артритом могут достигать суммы более 290 тыс. рублей, а больного атопическим дерматитом — около 63 тыс. рублей. Поэтому расходы федерального медицинского учреждения, связанные с содержанием учреждения, питанием больных и др., обеспечиваются за счет средств федерального бюджета по смете расходов, а также за счет централизованных закупок дорогостоящих медикаментов и расходных материалов.

В соответствии с плановыми показателями реализации государственного задания на предоставление высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в 2006—2008 гг. планировалось обеспечить лече-

нием с использованием высоких медицинских технологий 7307 больных с заболеваниями кожи.

Фактически указанная медицинская помощь была оказана в 2006 г. — 2020 (93,2%) больным, в 2007 г. — 2260 (125%), в 2008 г. — 2737 (100%) больным.

В реализации государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по данному направлению участвовало в 2006 г. 13 федеральных медицинских учреждений, расположенных в четырех федеральных округах: Центральном — 7 (Москва), Северо-Западном — 3 (Санкт-Петербург), Приволжском — 2 (Самара, Саратов). С 2007 г. число указанных учреждений увеличено на четыре в трех федеральных округах: Центральном — 2 (Москва), Северо-Западном — 1 (Санкт-Петербург), Южном — 1 (Ростов-на-Дону). В течение 2008 г. в число федеральных медицинских учреждений, реализующих государственное задание за счет средств федерального бюджета по профилю «дерматовенерология», была включена федеральная специализированная больница, находящаяся в ведении ФМБА России (Красноярский край). Это позволило повысить доступность высоких медицинских технологий по профилю «дерматовенерология», преимущественно для населения из отдаленных регионов, а также снизить расходы на проезд к месту лечения и обратно для жителей ряда федеральных округов.

На протяжении периода с 2002 по 2008 г. наибольшее число больных с заболеваниями кожи направлялись на лечение с использованием высоких медицинских технологий в федеральные медицинские учреждения органами управления здравоохранением Северо-Западного (33%), Центрального (31%), и Приволжского (16%) федеральных округов, наименьшее — органами управления здравоохранением Дальневосточного (менее 1%) и Сибирского (2%) федеральных округов.

По результатам выполнения государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в 2007 г. по профилю «дерматовенерология» отмечалось значительное превышение плановых объемов (более чем на 25%). Всего планировалось обеспечить лечением 2260 больных с заболеваниями кожи, в том числе 153 детей. Фактически указанная медицинская помощь была предоставлена 2861 больному, в том числе 527 детям.

По результатам мониторинга оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в 2006—2008 гг. отмечено нерациональное использование мощностей федеральных медицинских учреждений. Так, наибольшее количество больных, поступивших на лечение в профильные федеральные медицинские учреждения, регистрировалось в III и IV кварталах, а наименьшее — во II квартале.

Одной из возможных причин этого являются дефекты в работе органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации по ведению «Листов ожидания (учета)» на оказание высокотехнологичной медицинской помощи, чему способствовало отсутствие до 2009 г. единой информационно-аналитической системы, необходимой для обмена информацией между всеми субъектами процесса организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Другой значимой причиной указанного недостатка, на наш взгляд, можно считать сохраняющуюся низкую активность органов управления здравоохранением Сибирского, Дальневосточного и Южного федеральных округов по направлению больных с хроническими заболеваниями кожи на лечение с использованием высокотехнологичной медицинской помощи на фоне сохраняющейся неблагоприятной эпидемиологической ситуации по заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в упомянутых регионах.

Более чем в 45% случаев больным с заболеваниями кожи предоставляется высокотехнологичная медицинская помощь по виду 5.4 «Поликомпонентное лечение больных с распространенными формами псориаза, атопического дерматита, истинной пузырчатки, склеродермии, красного плоского лишая с применением цитостатических, иммуносупрессивных средств и эфферентных методов воздействия», который со второго полугодия 2008 г. был объединен с наименее востребованным видом 5.6. «Поликомпонентная медикаментозная терапия с применением реконструктивно-пластических операций и реконструкцией доз облучения при местных лучевых поражениях».

Несколько реже использовались виды 5.2 «Комплексное лечение больных тяжелыми формами псориаза, атопического дерматита, локализованной склеродермией с применением узкополосной средневолновой и дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии» (30—35% случаев) и 5.1 «Фотохимиотерапия с внутренним и наружным применением фотосенсибилизаторов при псориазе, атопическом дерматите, красном плоском лишае, локализованной склеродермии, кожной Т-клеточной лимфоме» (18—21% случаев).

Учитывая данные мониторинга оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», с 2009 г. перечень видов оказываемой высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета претерпел ряд принципиальных изменений, эффективность которых предстоит оценить в ближайшее время.

Большую долю больных дерматовенерологического профиля, направляемых на лечение с использованием высоких медицинских технологий, составляют больные псориазом (до 60%) и атопическим дерматитом (до 30%). Больные Т-клеточной лимфо-

Таблица 1

Выполнение ГНЦД государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП)

	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Плановый объем ВМП в условиях ГНЦД, число леченых больных	97	181	270	258	347	525	553	570
Исполнение государственного задания, %	100	100	100	100	100	100	100	—
Объем ВМП в условиях ГНЦД по отношению к общему объему ВМП по профилю «дерматовенерология», %	17,6	26,8	21,7	16,6	17,2	18,4	20,2	21,6
Плановый объем ВМП по профилю «дерматовенерология», число леченых больных	550	675	1245	1550	2020	2861	2737	2641

мой, красным плоским лишаем суммарно составляют не более 6%, больные локальной склеродермией и пузырчаткой — до 4%.

Начиная с 2002 г., полный спектр высокотехнологичной медицинской помощи граждане Российской Федерации могут получить в клинических подразделениях ГНЦД. Данная помощь оказывается в условиях отделения круглосуточного пребывания больных (отделение клинической дерматологии), а также в условиях дневного стационара. В оказании высокотехнологичной медицинской помощи также задействованы специалисты Консультативно-диагностического и Лабораторного центров, отделения физиотерапии, ведущие специалисты научных подразделений.

За период с 2002 г. по 2008 г. в условиях ГНЦД высокотехнологичная медицинская помощь была оказана более 2000 больным с хроническими заболеваниями кожи (табл. 1).

Вместе с тем, несмотря на исполнение ГНЦД в целом государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи, сложилась парадоксальная ситуация, отражающая общую ситуацию по стране, когда наряду с ростом заболеваемости многие регионы плановые объемы направления больных в Центр не выполняли.

В связи с вышеизложенным, а также в целях повышения доступности высокотехнологичной медицинской помощи больным с хроническими заболеваниями кожи ГНЦД были сформированы мобильные бригады из числа ведущих специалистов для отбора больных на лечение с использованием высоких меди-

цинских технологий непосредственно в специализированных медицинских учреждениях, находящихся в ведении субъектов Российской Федерации.

Результатом этой работы явилось сохранение баланса между числом получивших лечение с использованием высокотехнологичной медицинской помощи больных из Московского (Москва, Московская область) и других регионов Российской Федерации на уровне 1: 1,5—2.

Большую часть больных с хроническими заболеваниями кожи, получивших высокотехнологичную медицинскую помощь в ГНЦД, составляли больные псориазом (среднетяжелого и тяжелого течения), многократно получавшие стационарное лечение по месту жительства, нередко с длительным применением системных глюкокортикостероидных и цитостатических препаратов, что значительно затрудняло оказание высокотехнологичной медицинской помощи и влияло на результаты их лечения (табл. 2).

Распределение больных по видам оказанной им в ГНЦД высокотехнологичной медицинской помощи представлено в табл. 3.

Высокоэффективными составляющими поликомпонентного лечения больных с хроническими заболеваниями кожи являются методы физиотерапевтического воздействия, использование генно-инженерных биологических препаратов, а также методов эфферентного воздействия на организм.

Особое место в лечении занимают различные модификации ПУВА-терапии, позволяющие за ко-

Таблица 2

Распределение по нозологиям больных, получивших лечение в ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития России»

Заболевание кожи	2006 год		2007 год		2008 год	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Псориаз	239	69	356	67,50	392	70,9
Атопический дерматит	50	14,40	88	16,70	73	13,2
Кожная Т-клеточная лимфома	31	8,90	34	6,50	33	6
Истинная пузырчатка	13	3,70	22	4,20	20	3,6
Локализованная склеродермия	7	2,00	19	3,60	24	4,3
Красный плоский лишай	2	2,00	8	1,50	11	2

Таблица 3

Структура видов высокотехнологичной медицинской помощи, оказанной в ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития России»

Вид лечения	2006 год		2007 год		2008 год	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Фотохимиотерапия	209	60,20	240	45,50	238	43,0
УФВ, УФА-1	71	20,50	159	30,20	153	27,7
ПУВА-ванны	13	3,70	44	8,30	33	5,9
Поликомпонентное лечение, включая плазмаферез	51	14,70	73	13,90	98	17,8
Инфликсимаб	3	0,90	11	2,10	31	5,6

роткий период добиться значительного разрешения клинических проявлений и обеспечить стойкую ремиссию многих заболеваний.

Фотохимиотерапия (*ПУВА-терапия*) представляет собой эффективный метод лечения, основанный на сочетанном применении длинноволновой части ультрафиолетового излучения (320—400 нм) и фотосенсибилизирующих препаратов фурукумаринового ряда.

Метод прекрасно зарекомендовал себя в лечении больных псориазом, атопическим дерматитом, красным плоским лишаем, лимфомой кожи, локализованной склеродермией.

Среди современных гипотез, объясняющих механизм действия данного метода лечения, — взаимодействие фотосенсибилизатора с ДНК клеток, в результате чего образуются моно- и бифункциональные связи между цепями ДНК, что в итоге приводит к торможению клеточной пролиферации за счет временного подавления синтеза нуклеиновых кислот и белка [1, 2].

В последнее десятилетие значительно увеличилось число больных псориазом, имеющих сопутствующую соматическую патологию. В лечении этой группы больных рекомендуем использовать терапевтические методы, обладающие минимальной медикаментозной нагрузкой, т.е. исключая даже пероральное применение фотосенсибилизаторов (например, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, некоторых заболеваниях почек и мочевыводящих путей, катаракте). Предпочтительным методом выбора считаем использование бальнеофотохимиотерапии (так называемые *ПУВА-ванны*). При использовании данного метода лечения больной до УФА-облучения (320—400 нм) погружается в ванну с водным раствором фотосенсибилизатора фурукумаринового ряда. Согласно данным литературы и собственным наблюдениям по эффективности ПУВА-ванны не уступают фотохимиотерапии с пероральным применением фотосенсибилизатора. По нашим данным, наиболее эффективно использование этого метода в лечении больных псориазом с наличием выраженной или умеренно выраженной инфильтрации в очагах поражения, эксудативным псориазом, псориатической эритродермией [3].

В лечении больных псориазом со слабо- или умеренно выраженной инфильтрацией в очагах поражения, при наличии противопоказаний к применению фотосенсибилизаторов внутрь и наружно, непереносимости длинноволнового спектра ультрафиолетового облучения, у лиц, не достигших восемнадцатилетнего возраста, у больных атопическим дерматитом (в том числе и со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания) в условиях ГНЦД применяется *узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия* с длиной волны 311 нм (УФВ-терапия 311 нм) [4].

Методика использования *дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии* (УФА-1 терапии) с длиной волны 340—400 нм сочетает в себе оптимальное соотношение эффективности и безопасности. По сравнению с диапазоном волн, используемым при ПУВА-терапии (320—400 нм), излучение данного спектра более глубоко проникает в кожу, не требует применения фотосенсибилизаторов, дает меньше побочных эффектов [5]. С учетом вышеуказанных особенностей данного метода эффективное его применение возможно в лечении больных локализованной склеродермией, атопическим дерматитом (в том числе среднетяжелого и тяжелого течения).

К высокоэффективным методам лечения псориаза и псориатического артрита относится терапия биологическими агентами. Одним из ключевых медиаторов воспаления при данных заболеваниях является фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), вырабатываемый макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и другими клетками. ФНО- α обладает широким спектром биологических эффектов: активизирует лимфоцитарную активность и выработку других воспалительных цитокинов (например, интерлейкина-2, интерферона γ), способствует активации макрофагов и синтезу интерлейкинов 1 и 6, увеличивает экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и клетках эндотелия, увеличивает сосудистую проницаемость и выход лейкоцитов в ткани из сосудистого русла. Кроме того, являясь стимулятором синовиальных фибробластов, остеокластов и хондроцитов, которые выделяют матриксные металлопротеиназы, ФНО- α играет ключевую роль в патогенезе не только воспалительных, но и деструктивных изменений суставов. Препарат *инфликсимаб* — селективный антагонист ФНО- α , представляющий собой

Таблица 4

Результаты оказания высокотехнологичной медицинской помощи в ФГУ «ГНЦ Минздравсоцразвития России»

Результат лечения	2006 год		2007 год		2008 год	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Клиническое выздоровление	69	19,90	114	21,60	107	19,3
Улучшение	256	73,80	383	72,70	430	77,8
Без перемен	19	5,50	27	5,10	14	2,5
Ухудшение	3	0,90	3	0,60	2	0,4

химерные моноклональные IgG₁-антитела, обладает высоким сродством к растворимой и трансмембранной формам ФНО- α , нейтрализует эффекты данного цитокина. Препарат показан к применению у больных с прогрессирующим псориатическим артритом высокой активности; у больных с тяжелым течением псориаза, подлежащих системной терапии, и у больных псориазом средней степени тяжести при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к другим методам лечения [6].

Метод *терапевтического плазмафереза* используется нами в лечении хронических заболеваний кожи при наличии противопоказаний к проведению других базисных методов лечения.

Так, включение плазмафереза в комплексное лечение больных пузырчаткой потенцирует эффект системных глюкокортикостероидных препаратов. Кроме того, метод плазмафереза используется как первый этап комплексного лечения больных псориазом, атопическим дерматитом, целью которого является купирование островоспалительных проявлений и прекращение прогрессирования заболеваний. Действие плазмафереза основано на механическом удалении из кровяного русла аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов, а также стимулировании макрофагальной активности и т.д. [7, 8].

Результатами оказания высокотехнологичной медицинской помощи является возможность достижения значительного улучшения, в ряде случаев клинического выздоровления (табл. 4), восстановления трудоспособности больных, предотвращение развития инвалидизирующих форм заболеваний, частота которых в общей популяции, по данным разных источников литературы, приближается к 5%.

Лечение больных с хроническими заболеваниями кожи с использованием высокотехнологичных методов показано в случаях тяжелого течения заболеваний, при отсутствии эффекта от предшествующего лечения, проводимого в специализированных лечебно-профилактических учреждениях. Также представляется обоснованным направлять на лечение с использованием высокотехнологичной медицинской помощи больных с впервые установленным диагнозом хронического заболевания кожи.

Среди перспективных направлений развития высокотехнологичной медицинской помощи по про-

филю «дерматовенерология» в федеральных медицинских учреждениях являются:

- совершенствование механизмов финансового обеспечения высокотехнологичной медицинской помощи в рамках государственного задания, финансируемого за счет средств федерального бюджета, в том числе переход на оплату по групповым нормативам финансовых затрат с последующим переходом на оплату по полному тарифу за оказанные объемы медицинской помощи;

- модернизация имеющегося парка высокотехнологичного оборудования;

- дальнейшая стандартизация высокотехнологичной медицинской помощи (технологий, оснащенности, кадрового обеспечения);

- совершенствование системы информационного взаимодействия участников оказания высокотехнологичной медицинской помощи, отчетности и контроля качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи;

- разработка и внедрение новых высокотехнологичных методов лечения и оптимизация Перечня высоких медицинских технологий по профилю;

- лицензирование медицинских учреждений для исполнения высокотехнологичной медицинской помощи в соответствии с требованиями высоких стандартов качества, с учетом подготовки кадров, наличия высокоточного диагностического и лечебного оборудования, результатов лечения, больных.

Литература

1. Stern R.S. Psoralen and Ultraviolet A Light Therapy for Psoriasis// N Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. P. 682.
2. British Photodermatology Group/ British Photodermatology Group Guidelines for PUVA// Br. Med. J. 1994. Vol. 130. P. 246—55.
3. Лечение больных псориазом методом ПУВА-ванн/ Медицинская технология. ФС-2006/251, 15.08.2006 — 15.08.2016
4. Терапия больных псориазом, атопическим дерматитом и витилиго узкополосным средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны. 311 нм/ Медицинская технология. ФС-2006/250, 15.08.2006 — 15.08.2016
5. Лечение больных ограниченной склеродермией длинноволновым ультрафиолетовым излучением УФА-1 диапазона / Медицинская технология. ФС-2007/052-у, 20.04.2007—20.04.2017.
6. Laura S. Winterfield & Alan Menter. Infliximab// Dermatologic Therapy. 2004. Vol. 17. P. 409—426
7. Коновалов Г.А., Калинин Н.Н. Плазмаферез. Очерки по производственной и клинической трансфузиологии/ Под ред. А.И. Воробьева, 2006.
8. Потекаев Н.Н., Рагимов А.А., Смирнова Л.М. Плазмаферез в дерматологии // Вестн. дерматол. и венерол. 2001. №4. С. 9—14.

СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ГОСУДАРСТВЕННЫХ И ЧАСТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКУЮ ПОМОЩЬ

И.Г. ШАКУРОВ, И.В. ПЕРЦЕВАЯ, И.А. БАЛТЕР, А.И. ТАБАШНИКОВА

Social-and-hygienic characteristic of patients of state and private health care institutions rendering dermatovenerologic assistance

I.G. SHAKUROV, I.V. PERTSOVAYA, I.A. BALTER, A.I. TABASHNIKOVA

Об авторах:

И.Г. Шакуров, главный врач, д.м.н., профессор, Самарский ОКВД (Самара);

И.В. Перцева, врач-дерматовенеролог, к.м.н., Самарский ОКВД (Самара);

И.А. Балтер, ОМК, врач-дерматовенеролог, Самарский ОКВД (Самара);

А.И. Табашникова, врач-дерматовенеролог, Самарский ОКВД (Самара).

Дана сравнительная характеристика пациентов государственных и негосударственных (частных) кожно-венерологических учреждений по демографическим показателям, социальным параметрам, уровню сексуальной активности, уровню информированности о профилактике инфекций, передаваемых половым путем. В формировании модели безопасного сексуального поведения населения должны участвовать врачи как государственных, так и частных медицинских учреждений. В современных условиях целесообразно расширение объемов проводимой профилактической работы с использованием современных информационных технологий.

Ключевые слова: государственные и частные медицинские учреждения, безопасное сексуальное поведение, дерматовенерологическая помощь.

A comparative analysis of patients of state and private health care institutions of dermatovenerologic establishments in terms of demographic and social parameters, sexual activities level, and the level of information on sexually-transmitted infections prevention was carried out. Generation of safe sexual behaviour model should be assisted by medical personnel from both state and private health care establishments. Currently it is advisable to extend the amount of preventive measures taken, using modern information technologies.

Key words: state and private health care establishments, safe sexual behaviour, dermatovenerologic assistance.

С целью получения социального портрета пациентов, обратившихся за дерматовенерологической помощью в государственные и негосударственные медицинские учреждения, изучения перспектив профилактической и организационно-методической работы в условиях рынка дерматовенерологических услуг, в процессе исследования было проведено анонимное анкетирование 100 пациентов государственных и негосударственных медицинских учреждений Самары.

В результате исследования составлена сравнительная характеристика контингентов пациентов государственных и негосударственных кожно-венерологических учреждений по демографическим показателям, социальным параметрам, уровню сексуальной активности, уровню информирован-

ности о профилактике инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Полученные данные учитывались при разработке функциональной модели организационно-методической работы в Самарской области (табл. 1).

Среди пациентов государственных лечебно-профилактических учреждений и частных медицинских структур, оказывающих дерматовенерологическую помощь, значительную часть составили лица в возрасте 20—29 лет.

Среди пациентов государственных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) лица моложе 20 лет составляли 20 %, лица старше 40 лет — 7 %, а среди пациентов частных медицинских структур, оказывающих дерматовенерологическую помощь, лиц моложе 20 лет не было, лица в возрасте 40 лет и старше составили 17 %.

Неработающих лиц среди пациентов государственных ЛПУ было 44 %, среди пациентов частных структур — только 3 %.

Таблица 1

Характеристика пациентов государственных и частных медицинских учреждений, оказывающих дерматовенерологическую помощь (в %)

Показатель	Пациенты государственных учреждений	Пациенты частных учреждений
пол:		
мужчины	49	46
женщины	51	54
Возрастной состав:		
17 лет	3	0
18 — 20 лет	17	0
20 — 29 лет	51	41
30 — 39 лет	22	52
40 лет и старше	7	17
Уровень образования:		
высшее и незаконченное высшее	41	80
среднее и среднее специальное	37	20
учащиеся школ	12	0
прочее	10	0
Уровень доходов		
относят себя:		
к состоятельным людям	0	4
к среднему классу	41	74
к малообеспеченным	59	22
Социальный состав:		
работают	14	80
из них в частном бизнесе	2	60
имеют собственное дело	0	16
не работают	44	3
учащиеся	22	0
студенты вузов	4	8
военнослужащие	5	5
не указали сферу деятельности	11	0
работают в системе УВД	0	4
Употребляют алкоголь:		
регулярно	78	75
несколько раз в месяц	48	50
несколько раз в неделю	22	21
ежедневно	8	4
Употребление наркотиков:		
никогда не пробовали	47	79
пробовали однократно	49	21
употребляют регулярно	4	0

Социологические опросы показали, что среди пациентов государственных ЛПУ лица с высшим и неполным высшим образованием составили 41 %, среди пациентов частных медицинских структур — 80 %.

Другая важная социальная характеристика — уровень доходов. Социологические опросы показали, что среди обратившихся за дерматовенерологической помощью в частные медицинские

структуры 74 % составили лица, относящие себя по уровню доходов к среднему классу, 4 % — к состоятельным людям, 21 % — к малообеспеченным. Среди пациентов государственных ЛПУ по уровню доходов отнесли себя к среднему классу 41 %, к малообеспеченным — 59 %.

На регулярное употребление алкоголя указали пациенты как государственных ЛПУ, так и частных медицинских структур (78 и 75 % соответственно).

Таблица 2

Характеристика сексуальной активности пациентов государственных кожно-венерологических учреждений и пациентов частных медицинских учреждений (в %)

Показатель	Пациенты государственных учреждений	Пациенты частных медицинских учреждений
Начало половой жизни:		
до 14 лет	19	2
15—17 лет	64	54
после 18 лет	17	44
Платные сексуальные услуги:		
пользовались платными сексуальными услугами	58	38
сами предоставляли таковые	38	18
Число половых партнеров на протяжении всей жизни:		
1	5	11
2 — 5	32	32
6 — 10	26	18
11 — 20	23	16
21 — 40	8	9
более 40	6	5
Число половых партнеров за последние полгода:		
1	23	43
2	26	26
3	33	13
4	8	5
более 4	10	13
Число половых партнеров за последний месяц:		
1	49	59
2 — 3	46	31
4 — 6	5	2
Болели в прошлом ИППП		
в том числе неоднократно	76	86
	34	32
На вопрос: «Сколько человек вы могли заразить вольно или невольно?» — ответили		
1	22	32
2	31	7
3	23	3
5	21	1
много	3	3
Изучение обстоятельств заражения	Инфицирование наступило во время случайного полового контакта со знакомым или незнакомым партнером	

Вместе с тем 79% опрошенных пациентов частных медицинских структур никогда не пробовали наркотики, 21% — пробовали однократно. Среди пациентов государственных ЛПУ никогда не пробовали наркотики 47%, пробовали наркотики однократно — 49%, регулярно их употребляли — 4%.

Нами изучались характеристики сексуальной активности пациентов государственных кожно-венерологических учреждений и частных медицин-

ских структур, оказывающих дерматовенерологическую помощь (табл. 2).

Возраст сексуального дебюта является одной из характеристик сексуального поведения человека. У пациентов государственных кожно-венерологических учреждений отмечалось более раннее начало половой жизни: до 14 лет — у 19% пациентов государственных ЛПУ и у 2% пациентов частных медицинских структур. Начало половой жизни пос-

Таблица 3

Информированность пациентов о заболеваемости ИППП и используемые меры профилактики (в %)

Показатель	Пациенты государственных учреждений	Пациенты частных медицинских учреждений
Знают о высоком уровне заболеваемости ИППП	79	88
Знакомы с клиническими проявлениями ИППП:		
точно	11	10
приблизительно	80	74
не знакомы	9	16
Считают себя в вопросах профилактики ИППП:		
хорошо информированными	42	42
плохо информированными	49	49
никак не информированными	9	9
Полученным в детстве и юности половым воспитанием:		
удовлетворены	29	28
не уверены в этом	31	26
не удовлетворены	17	18
Основные источники получения информации профилактического характера:		
плакат или бюллетень	56	81
лекции или беседы	44	31
Интернет	2	71
При случайных половых контактах пользуются:		
презервативами	72	76
лекарственными средствами	18	26
пунктами индивидуальной профилактики	1	1
никогда не используют никаких средств профилактики ИППП	9	7
Считают необходимым информировать своего полового партнера о возможном заражении ИППП		
	66	75
После выявления у них ИППП:		
стали пользоваться презервативами	49	44
полностью прекратили половую жизнь	17	22
иногда вступали в половые контакты	10	4
ничего не изменили в своей половой жизни, продолжили демонстрировать опасное сексуальное поведение	24	33
Чтобы избежать в будущем нового заражения, приняли решение:		
шире использовать презервативы	63	53
избегать случайных связей	18	28
ограничиться постоянным партнером	9	20
не заниматься сексом вообще	1	2
ничего не менять	9	8

ле 18 лет отмечено у 44% пациентов частных медицинских структур и 17% пациентов государственных ЛПУ.

Среди пациентов государственных ЛПУ 58% пользовались платными сексуальными услугами, 38% — сами предоставляли таковые, в частных медицинских структурах эти показатели составили 38 и 18% соответственно.

Все респонденты продемонстрировали опасное сексуальное поведение: в течение последнего полугодия более одного полового партнера имели 95%

пациентов государственных ЛПУ и 89% пациентов частных медицинских структур, в течение последнего месяца более одного полового партнера имели соответственно 77 и 41%.

Из числа опрошенных пациентов частных медицинских учреждений 86% болели в прошлом ИППП, из них 32% — неоднократно, среди пациентов государственных кожно-венерологических учреждений — соответственно 76 и 34%.

Все пациенты (100%) государственных ЛПУ отметили, что могли заразить вольно или невольно

одного или нескольких половых партнеров, среди пациентов частных медицинских структур такую вероятность отметили 46 % респондентов.

Изучение обстоятельств заражения всех опрошенных показало, что инфицирование наступало во время случайного полового контакта со знакомым или незнакомым партнером.

Анализируя степень информированности пациентов (табл. 3) как государственных медицинских учреждений, так и частных медицинских структур, обратившихся за дерматовенерологической помощью, можно сказать, что большинство из них информированы о высоком уровне заболеваемости ИППП в РФ, но имеют весьма приблизительные знания о клинических проявлениях ИППП.

Проведенные социологические опросы пациентов, обратившихся за дерматовенерологической помощью как в государственные, так и в частные медицинские структуры, показали, что на фоне небезопасного сексуального поведения, демонстрируемого респондентами, 42 % считают себя хорошо информированными в вопросах профилактики ИППП, 49 % — плохо информированными, 9 % — никак не информированными.

Только 29 % пациентов государственных ЛПУ и 28 % пациентов частных медицинских структур удовлетворены полученным в детстве и юности половым воспитанием. Не удовлетворены полученным половым воспитанием 17 и 18 % соответственно.

Информацию профилактического характера респонденты видели на санитарно-просветительском плакате или бюллетене, слышали на лекциях противовенерической тематики.

Информацию о профилактике ИППП из Интернета получили 71 % пациентов частных медицинских структур и 3 % пациентов государственных ЛПУ. Они указали, что именно так получили информацию об основных признаках сифилиса, гонореи, хламидиоза и других ИППП.

Значительная часть опрошенных (более 70 %) при случайных половых контактах предпочитают пользоваться презервативами. Никогда не используют никаких средств профилактики ИППП 9 % пациентов государственных дерматовенерологических учреждений и 7 % пациентов частных медицинских структур.

Отношение респондентов к здоровью половых партнеров нельзя назвать полностью ответственным: считают необходимым информировать своего полового партнера о возможном заражении ИППП лишь 66 % пациентов государственных и 75 % негосударственных дерматовенерологических учреждений.

Даже после выявления ИППП опасное сексуальное поведение продолжали демонстрировать 24 % пациентов государственных и 3 % пациентов негосударственных кожно-венерологических учреждений.

Из представленного материала очевидно, что в формировании модели безопасного сексуального поведения населения должны участвовать врачи как государственных, так и негосударственных медицинских учреждений. В современных условиях целесообразно расширение объемов проводимой профилактической работы с использованием информационных технологий.

ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФОМЫ КОЖИ

Л.Ф.ЗНАМЕНСКАЯ, О.Р.КАТУНИНА, С.В.ЯКОВЛЕВА

Primary skin lymphomas

L.F. ZNAMENSKAYA, O.R. KATUNOVA, S.V. YAKOVLEVA

Об авторах:

Л.Ф. Знаменская, заведующая отделом дерматологии, к.м.н., ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (Москва);

О.Р. Катунина, заведующая лабораторией, к.м.н., ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (Москва);

С.В. Яковлева, младший научный сотрудник, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (Москва).

Представлены отдельные аспекты этиологии, классификация, клиническая картина, патоморфологические и иммуногистохимические характеристики, а также современные методы лечения больных лимфомой кожи, в том числе рекомендации EORTS.

Рассмотрены современные классификации лимфом кожи TNM и WHO-EORTC 2005 г. Особое внимание уделено описанию грибовидного микоза как наиболее часто встречающейся формы лимфомы. Описаны редкие формы Т-клеточных лимфом.

Ключевые слова: лимфомы кожи, классификация, клиническая картина, иммунофенотипирование, лечение.

The review contains etiology, classification, clinic picture, pathomorphologic and immunohistochemical characteristics as well as treatment of patients with skin lymphoma.

Modern TNM and WHO-EORTC skin lymphoma classifications dated the year 2005 were analyzed. Special attention was paid to description of mycosis fungoidea being the most common form of the disease. Rare T-cell lymphoma forms are described as well.

Modern treatment techniques including EORTS requirements are represented in the article.

Key words: skin lymphomas, classification, clinic picture, immunophenotyping, treatment.

Лимфомы кожи представляют собой гетерогенную группу неопластических заболеваний, обусловленных пролиферацией клона лимфоцитов в коже. Они цитоморфологически сходны с лимфомами других локализаций, например, желудочно-кишечного тракта или лимфоузлов, однако имеются и ключевые отличия, которые отражены в классификации WHO-EORTC (2005).

1. Этиология и патогенез

Этиология лимфом кожи до настоящего времени четко не установлена, однако большинство исследователей связывают их возникновение с действием вирусных онкогенов, в частности выделенного в 1980 г. РНК-содержащего ретровируса Т-клеточного лейкоза человека типа 1 (HTLV-1). Четко установлена связь инфицирования этим вирусом с развитием одного из сравнительно редких видов лимфом — Т-клеточного лейкоза / лимфомы взрослых (ТЛЛ). Вирус активирует Th1-клетки, результатом чего является их пролиферация и гиперпродукция вырабатываемых ими цитокинов (интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α). Длительная стимуляция образования клонов Th1-лимфоцитов (возможно, в течение

нескольких десятков лет) становится причиной малигнизации [1]. Вместе с тем неясно, насколько можно судить о возможности участия HTLV-1 в развитии других видов лимфом [2].

Показано, что экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома часто ассоциируется с инфицированием вирусом Эпштейна — Барр. При этом заболевании помимо кожи поражаются мягкие ткани носоглотки, твердого и мягкого неба, желудочно-кишечный тракт и яички [3].

В настоящее время показано, что в развитии В-клеточной лимфомы определенную роль играет активация ангиогенеза. У больных грибовидным микозом (ГМ) отмечается увеличение микрососудистой плотности, что свидетельствует об усиленной пролиферации эндотелиальных клеток микрососудистого русла [4].

Для моноклональных Т-лимфоцитов при синдроме Сезари характерна повышенная экспрессия Т-пластина — гена, нетипичного для нормальных Т-лимфоцитов. У 80% пациентов с синдромом Сезари выявляется мРНК Т-пластина, но не обнаруживается при других формах Т-клеточных лимфом кожи. При этом транскрипция гена Т-пластина происходит *in vitro* только в условиях дополнительной стимуляции форболмиристацетатом и иономицином, что указывает на возможность существования этого медиатора *in vivo* [5]. При воздействии этих же веществ усиливается экспрессия

CTLA-4 (цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена) — костимулятора иммунной активности Т-лимфоцитов [6]. Примечательно, что на ранних стадиях ГМ подобные нарушения отмечались только в тканевых лимфоцитах кожи, а на поздних — и в лимфоцитах периферической крови, причем выраженность данного феномена коррелировала с активностью и тяжестью заболевания. Предполагается, что повышение экспрессии CTLA-4 связано с врожденным дефектом самой клетки или возникает под действием других Т-лимфоцитов и может играть роль в возникновении или прогрессировании ГМ [6].

2. Классификация

Выделяют Т- и В-клеточные лимфомы. Целесообразность выделения Т- и В-клеточных лимфом обусловлена как особенностями клинической картины, так и различием их прогноза. Т-клеточные лимфомы характеризуются более тяжелым течением и худшим прогнозом по сравнению с В-клеточными лимфомами кожи. Существуют различия и по клиническим проявлениям: Т-клеточные лимфомы чаще проявляются генерализованным поражением кожного покрова, в то время как В-клеточные лимфомы обычно манифестируют одиночными элементами.

До недавнего времени существовали две классификации лимфом. Первая из них была разработана Европейским обществом по диагностике и лечению злокачественных опухолей (EORTC) и основывалась в первую очередь на особенностях прогноза болезни (выделялись лимфомы со стабильным, медленно прогрессирующим и быстро прогрессирующим течением). Классификация ВОЗ (WHO) рассматривала лимфомы кожи как одну из форм неходжкинских лимфом, принципиально не выделяя их в особую группу. В 2003—2005 гг. в ходе ряда конгрессов был достигнут консенсус и создана единая классификация WHO-EORTC.

Т- и NK-клеточные лимфомы кожи

Грибовидный микоз:

- 1) педжетоидный ретикулез;
- 2) фолликулотропный ГМ;
- 3) синдром гранулематозной «вялой» кожи (GSS-синдром).

Синдром Сезари.

Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых.

Экстранодальная NK / Т-клеточная лимфома (гидроавакциноформная), назальный тип.

CD30+ Т-клеточные лимфомы с первичным поражением кожи:

- 1) первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома;
- 2) лимфоматоидный папулез.

Подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома.

Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома:

- 1) первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома;
- 2) кожная γ/δ Т-клеточная лимфома;
- 3) первичная кожная CD4+ малая / средняя полиморфная Т-клеточная лимфома.

В-клеточные лимфомы кожи

Первичная кожная В-клеточная лимфома краевой зоны.

Первичная кожная В-клеточная лимфома из клеток фолликулярного центра.

Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей.

Другие первичные кожные диффузные крупноклеточные В-клеточные лимфомы. В том числе: внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома.

Предшественники гематологической неоплазии

CD4+ / CD56+ гематодермальная неоплазия (бластная NK-клеточная лимфома).

Успешное применение данной классификации требует совместного участия дерматолога и патоморфолога.

3. Т-клеточные лимфомы кожи

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи составляют 60—65% от общего числа лимфом кожи [2, 7]. Наиболее распространены следующие формы Т-клеточных лимфом: ГМ, синдром Сезари, первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома и лимфоматоидный папулез.

3.1. TNM-стадии лимфом кожи

Для разделения лимфом кожи на стадии используется классификация TNM. Прогноз на ранних стадиях Т-клеточных лимфом (IA — IIA), как правило, благоприятный, продолжительность жизни больных составляет около 10—20 лет [8].

На более поздних стадиях (стадия III) прогноз в значительной степени неблагоприятный. Ожидаемая продолжительность жизни в таких случаях составляет около 3 лет [8].

3.2. Грибовидный микоз

ГМ является самой частой Т-клеточной лимфомой кожи. Развитие ГМ обусловлено размножением зрелых, преимущественно CD4+ клеток.

ГМ обычно возникает в возрасте 40—50 лет, чаще болеют мужчины (2:1). Заболеваемость ГМ в мире составляет 0,36 на 100000 населения [9].

3.2.1. Клиническая и морфологическая характеристика ГМ

Заболевание имеет характерное клиническое течение. Начальная стадия характеризуется появле-

нием медленно прогрессирующих эритематозных высыпаний различной формы и очертаний буровато-красного цвета, иногда с фиолетовым оттенком, с наличием или отсутствием шелушения, которые могут самопроизвольно исчезать и вновь появляться. Начальная стадия длится от нескольких месяцев до нескольких лет. В этот период заболевание нередко протекает под маской хронических воспалительных дерматозов: розового лишая, псориаза, экземы, микозов гладкой кожи и др. Зуд выражен минимально или отсутствует. На стадии пятен ГМ патологические изменения в коже носят, как правило, неспецифический характер: обнаруживаются небольшие поверхностные полосовидные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов малого размера и гистиоцитов. При тщательном изучении инфильтрата среди лимфоцитов выявляются единичные клетки с сегментированными гиперхромными ядрами.

Переход заболевания в следующую стадию характеризуется появлением на коже бляшек. Зачастую бляшки образуются на ранее интактной коже. В бляшечной стадии клеточный инфильтрат распространяется на более глубокие отделы дермы, в нем увеличивается количество лимфоцитов с церебриформными ядрами. Характерный патоморфологический признак для этой стадии заболевания — появление внутриэпидермальных скопленных атипичных клеток (микроабсцессов Потрие), расположенных в различных слоях эпидермиса.

При дальнейшем прогрессировании заболевания развиваются опухоли красноватого или буровато-красного цвета с склонностью к изъязвлению. В опухолевую стадию болезни всю толщу дермы занимает диффузный инфильтрат, состав которого зависит от степени опухолевой прогрессии [10].

Характерной чертой ГМ является одновременное существование пятен, бляшек, опухолевидных образований.

3.2.2. Стадии ГМ

Стадии ГМ определяются на основании классификации TNM, с учетом распространенности поражения кожи, лимфатических узлов, внутренних органов.

Стадии IA (T1N0M0) и IB (T2N0M0)

Развитию классической клинической картины ГМ предшествует неспецифический вялотекущий воспалительный процесс. Затем происходит формирование четко очерченных поверхностных бляшек различных размеров. Стадия заболевания (IA или IB) определяется на основании того, какой процент поверхности кожи поражается (менее 10% или более 10% соответственно).

Стадии IIA (T1—2N1M0) и IIB (T3N0—1M0)

В этой стадии может выявляться лимфаденопатия (стадия IIA), иногда бляшки прогрессируют

с образованием опухолей; возможно формирование опухолей в отсутствие признаков лимфаденопатии (стадия IIB). В дальнейшем опухоли могут изъязвляться.

Стадия III (T4N0—1M0) (эритродермия)

Эритродермия обычно сопровождается лимфаденопатией и умеренным лимфоцитозом.

Стадии IVA (T1—4N2—3M0) и IVB (T1—4N0—3M1)

Метастазирование опухолевых клеток в лимфатические узлы (стадия IVA) или внутренние органы (IVB) может отмечаться вскоре после достижения опухолевой стадии и/или развития клинически выраженной лимфаденопатии, что свидетельствует о плохом прогнозе болезни.

Трансформация ГМ

На любой стадии развития может отмечаться быстрое прогрессирование симптомов ГМ. У этих пациентов описано появление крупных атипичных клеток CD30⁺, а сам процесс носит название крупноклеточной трансформации [2].

3.2.3. Обследование пациента

Стандартное обследование пациента с подозрением на ГМ должно включать: общий анализ крови с определением клеток Сезари, биохимический анализ крови с определением уровня ЛДГ, иммуногистохимическое исследование биоптата кожи и генотипирование. При подозрении на поражение лимфатических узлов требуется исследование их биоптата, для диагностики поражения внутренних органов необходимо применение визуализирующих методов (компьютерной, магнитно-резонансной томографии).

3.2.4. Иммунофенотипирование

Существует несколько вариантов течения ГМ, различающихся как по гистологическим, так и по клиническим проявлениям. Так, в классическом варианте опухоль представлена CD4⁺/CD8⁻ Т-лимфоцитами, но в некоторых случаях выявляются нетипичные иммуногистохимические профили, такие как CD4⁻/CD8⁺ или CD4⁻/CD8⁻, наличие которых, однако, не влияет на прогноз болезни [11]. Иногда на различных стадиях болезни выявляется экспрессия CD15. Экспрессия CD30 может отмечаться у части больных классическим ГМ и, как правило, ассоциируется с развитием крупноклеточной лимфомы с неблагоприятным исходом [2].

В большинстве случаев Т-клетки являются CD3⁺ и представлены главным образом CD4⁺, реже CD8⁺ лимфоцитами [10]. В 10% бляшек и в большей части опухолевых образований отмечается экспрессия цитотоксических белков (Т-клеточный внутриклеточный антиген-1, гранзим В) опухолевыми CD4⁺ клетками.

При фолликулотропном ГМ часто выявляются бластные клетки, экспрессирующие CD30+.

3.2.5. Протеомные методы исследования

Активно исследуется вопрос о существовании биомаркеров, специфических для Т-клеточной лимфомы кожи. На поздних стадиях ГМ описана гиперэкспрессия неоптерина, β_2 -микроглобулина и растворимого рецептора к ИЛ-2 в сыворотке крови. Вместе с тем эти изменения не являются специфичными и могут наблюдаться и при других злокачественных новообразованиях. Недавно с помощью специального метода на основе масс-спектрометрии (SELDI-TOF-MS) было выявлено снижение экспрессии транстиренина и четырех его производных в сыворотке крови больных ГМ [12]. Этот биомаркер был также обнаружен при раке яичника, однако в отличие от последнего у больных ГМ снижается содержание GysGly-производного транстиренина. Кроме того, в эксперименте на собаках было показано, что в некоторых случаях при ГМ обнаруживается производное гена протеина 9,5 — убиквитин СООН-терминальная гидролаза, вещество, ранее считавшееся специфичным для опухолей нервной системы [13]. Вместе с тем проблема определения биомаркеров, специфичных для ГМ и других лимфом кожи и позволяющих оценить стадию болезни и прогноз, остается актуальной.

3.2.6. Генотипирование

В настоящее время наиболее перспективным методом ранней диагностики ГМ (на стадиях IA и IB) представляется проведение полимеразной цепной реакции для выявления клональных Т-лимфоцитов. Для исследования используется ткань кожи, лимфатических узлов или периферическая кровь, в которых определяются клональные лимфоциты, имеющие изменения в системе TCR γ -генов, одновременно выявляют наличие хромосомных aberrаций [14]. Описано сравнительно много структурных и количественных хромосомных aberrаций, в особенности на далеко зашедших стадиях ГМ, но до настоящего времени ни одну из них нельзя считать специфичной для ГМ. Наиболее часто обнаруживаются следующие хромосомные aberrации: выпадение гена-супрессора в 10q и нарушения структуры в p15, p16 и p53 [15].

3.2.7. Прогноз

Прогноз заболевания зависит от стадии, типа и распространенности кожных проявлений. При ограниченном поражении на стадии пятен/бляшек десятилетняя выживаемость больных не отличается от таковой в популяции. Причиной смерти обычно становятся оппортунистические инфекции или системное поражение [7].

3.2.8. Отдельные формы ГМ

Педжеттоидный ретикулез. Как правило, заболевание начинается с возникновения единичной псориазиформной бляшки, которая часто локализуется на нижних конечностях и медленно прогрессирует. Термин «педжеттоидный ретикулез» относится только к локализованному варианту болезни, при котором внутренние органы никогда не поражаются и заболевание не приводит к смерти (тип Ворингера — Колоппа). В некоторых случаях отмечается крупноклеточная трансформация. Описано наблюдение, в котором поражение кожи, исходно расцениваемое как педжеттоидный ретикулез, в последующем реализовалось в высококачественную Т-лимфому с бластной трансформацией [16]. Характерна псориазиподобная гиперплазия эпидермиса с выраженным экзоцитозом атипичных клеток, которые имеют крупное полиморфное гиперхромное ядро. Клетки располагаются изолированно или группами. В верхних отделах дермы определяются периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов и гистиоцитов с примесью эозинофилов. Возможные иммунофенотипы: CD3+, CD4+, CD8- или CD3+, CD4-, CD8+.

Фолликулотропный ГМ относится к числу редких форм ГМ и клинически проявляется возникновением, преимущественно на коже головы, розово-желтых папулезных высыпаний, фолликулярных кист, комедоноподобных очагов и алопецией [17]. Иногда могут развиваться бляшки и опухолевые образования. Патогномоничным признаком является сочетание изъязвленных бляшек в области бровей и алопеции. Клеточные инфильтраты при фолликулотропном ГМ формируются в первую очередь около придатков кожи и включают, помимо Т-лимфоцитов, эозинофилы и иногда плазмочиты. В эпителии фолликула обнаруживается большое количество клеток Лангерганса. Характерно также развитие фолликулярного муциноза. В 1985 г. S.Y. Kim и соавт. описали вариант ГМ, характеризующийся наличием фолликулотропных лимфоцитарных инфильтратов без эпидермотропизма, при этом отложения муцина отсутствовали. Такой вариант получил название фолликулоцентрического, или пилотропного ГМ, но по своему прогнозу и клинической картине он существенно не отличался от фолликулотропного ГМ. Для этого варианта характерен выраженный кожный зуд. Одним из типов фолликулотропного ГМ является синринготропный вариант со значительной инфильтрацией потовых желез [18]. Фолликулотропный вариант ГМ в целом отличается худшим прогнозом, по сравнению с классическим ГМ (пятилетняя выживаемость 70—80%). Большая часть клеток экспрессирует антиген CD4 [19].

Синдром гранулематозной «вялой» кожи (GSS) встречается относительно редко, в настоящее время рассматривается как форма ГМ и характер-

ризуется появлением и медленным увеличением в размерах складок кожи с выраженными воспалительными изменениями. Как правило, поражаются сгибательные поверхности и крупные складки, в частности мошонка и подмышечная область. По своим морфологическим проявлениям GSS-синдром может напоминать доброкачественные гранулематозные дерматозы, от которых он отличается наличием атипичных лимфоцитов и эпидермотропизма. В итоге GSS может перерасти в типичный ГМ, а в некоторых случаях у больных GSS развивается лимфогранулематоз [2, 20]. Как правило, гранулематозный вариант ГМ характеризуется неблагоприятным течением, однако описаны случаи длительного доброкачественного течения заболевания. Морфологически GSS характеризуется значительной лимфоцитарной инфильтрацией дермы с формированием гранул, наличием гигантских многоядерных клеток (чаще CD68+) и выраженными изменениями эпидермиса. Отличительной чертой GSS является лизис эластических волокон по всей толщине дермы. Может отмечаться локальная инфильтрация эпидермиса малыми атипичными Т-лимфоцитами. Чаще всего лимфоциты имеют следующие иммуногистохимические характеристики: CD3+/-, CD4+, CD8-.

Другие варианты ГМ не внесены в классификацию, но описываются некоторыми авторами и могут рассматриваться как особенности течения классического ГМ. У молодых людей, преимущественно индийского или латиноамериканского происхождения, развивается *гипопигментный ГМ* (частота составляет около 20%) [21]. Гипопигментация может быть связана с дегенеративными изменениями меланоцитов или представлять собой неспецифический ответ на повреждение этих клеток при воспалении, о чем свидетельствует эффективность наружного применения кортикостероидов. Отличительной чертой гипопигментного ГМ является увеличение числа CD8+ лимфоцитов. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с витилиго, атопическим дерматитом, разноцветным лишаем и лепрой [22].

Гиперпигментный вариант ГМ характеризуется появлением на коже гиперпигментированных пятен. Описаны редко встречающиеся *пустулезный вариант ГМ* и др.

3.3. Синдром Сезари

Синдром Сезари характеризуется эритродермией, генерализованной лимфаденопатией, наличием атипичных лимфоцитов (клеток Сезари) в коже, лимфатических узлов и периферической крови. Характерен интенсивный зуд. Заболевание развивается только у взрослых. В 2001 г. был опубликован отчет Международного общества по лимфомам кожи, в котором представлены критерии

диагноза синдрома Сезари: абсолютное число клеток Сезари не менее 1000/мм³, увеличение числа CD4+ лимфоцитов, повышение соотношения CD4/CD8 более 10, утрата клеточных антигенов CD2, CD3, CD4 и CD5, выявление Т-клеточных клонов в коже и периферической крови с помощью молекулярных или цитогенетических методик. Лейкоцитоз при синдроме Сезари обычно составляет 10 000 лейкоцитов в 1 мл и более. Именно выявление клонов Т-лимфоцитов в периферической крови является важным диагностическим критерием, позволяющим отличить данный синдром от эритродермий, развивающихся при хронических дерматозах или токсидермии [23]. Типичными проявлениями синдрома Сезари являются резистентный к терапии ладонно-подошвенный кератоз, а также диффузная алопеция. Морфологическая картина сходна с таковой при классическом ГМ, причем приблизительно у 1/3 больных при биопсии не удается выявить специфических изменений. В лимфатических узлах и костном мозге при их вовлечении в процесс также выявляются инфильтраты, состоящие из клеток Сезари. Возрастает число CD4+ Т-лимфоцитов с увеличением доли CD4+/CD7- и CD4+/CD26- лимфоцитов, а также концентрация лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. При синдроме Сезари выявлен ряд хромосомных aberrаций, сходных с таковыми при ГМ, в частности выявлена амплификация JUNB гена, входящего в комплекс фактора транскрипции белка активатора-1, участвующего в клеточной пролиферации и экспрессии цитокина Th2 [23]. Прогноз при синдроме Сезари хуже, чем при ГМ, средняя выживаемость больных составляет 2—4 года. В большинстве случаев причиной смерти становятся оппортунистические инфекции.

3.4. Лечение ГМ и синдрома Сезари (см. таблицу)

Рекомендации EORTC по лечению грибовидного микоза/ синдрома Сезари (ГМ/ СС) 2006 г. [24]

3.5. CD30+ крупноклеточная лимфома кожи

К этой группе заболеваний относятся первичная крупноклеточная анапластическая лимфома кожи и лимфоматоидный папулез. Иногда диагноз может быть установлен только после длительного наблюдения [25].

Анапластическая лимфома кожи. Заболевание характеризуется появлением единичных или множественных узлов и бляшек красновато-фиолетового цвета на коже лица, туловища и конечностей. При патоморфологическом исследовании выявляется диффузный инфильтрат в дерме, с преобладанием крупных CD30+ лимфоцитов [26].

Стадия ГМ/СС	Препараты первого ряда	Препараты второго ряда
IA, IB, IIA	ПУВА (+) УФ-В (только при наличии пятен) (+) Топические кортикостероиды (+) Локальная рентгенотерапия (-) Мустарген наружно (-) Кармустин наружно (-)	Бексаротен внутрь ± ПУВА или ИФН-α (-) ИФН-α ± ПУВА (+) Денилейкин дифитокс (ОНТАК) (-) Метотрексат в малых дозах (+)
IIВ	ИФН-α + ПУВА (+) ИФН-α + ретиноиды (-) ПУВА + ретиноиды (-) Облучение электронным пучком (+) Рентгенотерапия и гамматерапия (+)	Бексаротен (-) Химиотерапия (+) Денилейкин дифитокс (-)
III	ИФН-α (+) ПУВА + ИФН-α (+) или ретиноиды (-) Метотрексат (+) Мустарген или кармустин местно (-) Экстракорпоральный фотоферез (+)	Химиотерапия (+)
IV	Химиотерапия (+) Рентгенотерапия (+) Бексаротен (-) Денилейкин дифитокс (-) ИФН-α (+) Алемтузумаб (-) Метотрексат (+)	
Синдром Сезари	Экстракорпоральный фотоферез (+) ИФН-α (+) Денилейкин дифитокс (-) Хлорамбуцил и преднизолон (+)	Бексаротен (-) Химиотерапия (+) Алемтузумаб (-) Метотрексат (+)

Примечание:

+ препарат и/ или метод терапии применяется в РФ;

— не применяется или не разрешен к применению в РФ;

УФВ — узкополосная фототерапия 311 нм;

ИФН-α — интерферон-альфа;

мустарген (эмбихин) — алкилирующий цитостатик;

кармустин — противоопухолевое, цитостатическое, алкилирующее иммуносупрессивное средство;

бексаротен — селективный активатор (агонист) ретиноидных X-рецепторов;

алемтузумаб — зарегистрирован в РФ для лечения хронического лимфолейкоза.

Клетки не проявляют эпидермотропизма [27], экспрессируют один или несколько пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD3, и CD5 и часто — цитотоксические белки (гранзим В, Т-клеточный внутриклеточный антиген-1, перфорин). Одним из важных диагностических критериев опухоли является экспрессия CD30. Менее чем в 10 % случаев клетки имеют CD8+ или «нулевой» (ни В, ни Т) фенотип [28].

Иногда выявляется нарушение регуляции гена рецептора тирозинкиназы ALK на хромосоме 2p23 [29]. Экспрессия ALK ассоциируется с молодым возрастом, системным поражением и наличием цитотоксического эпителиального мембранного антигена. В отсутствие системного поражения более типична экспрессия кожного лимфоцитарного антигена (CLA). R Вопи и соавт. была показана делеция генов в аллелях 9p21—22 у больных CD30+ кожной лимфомой, однако эти данные требуют подтверждения в больших исследованиях [30].

Прогноз при CD30+ Т-клеточной лимфоме кожи благоприятен, часто отмечаются спонтанные ремиссии, описаны случаи спонтанного выздоров-

ления, пятилетняя выживаемость больных составляет около 90 %. Прогноз не зависит от количества очагов поражения и вовлечения лимфатических узлов [31].

В лечении предпочтение следует отдавать локальному облучению или хирургическому удалению опухоли. Имеются сообщения об эффективности комбинированной терапии бексаротеном и рекомбинантным интерфероном при тяжелом течении болезни [32].

Лимфоматоидный папулез — хроническое рецидивирующее лимфопролиферативное заболевание кожи, характеризующееся повторными высыпаниями самопроизвольно разрешающихся папулонодулярных и папулонекротических элементов, инфильтрированных CD30+ лимфоцитами.

Поражается кожа туловища и конечностей, за исключением ладоней и подошв. Отдельные очаги поражения могут самопроизвольно разрешаться в течение 3—12 нед [7].

Описано три типа лимфоматоидного папулеза (А, В, С), которые имеют ряд сходных проявлений.

При типе А в биоптатах помимо малых лимфоцитов обнаруживаются крупные CD30+ клетки, выявляются многоядерные клетки, напоминающие клетки Березовского — Штернберга — Рид. Атипичные CD30+ клетки имеют фенотип CD4+ Т-хелперов (CD3+, CD4+, CD8 —) и экспрессируют различные цитотоксические гранулоассоциированные белки (ТIA-1, перфорин, гранзим В).

Тип В встречается нечасто и характеризуется инфильтрацией малыми атипичными клетками с мозговидными ядрами, которые не экспрессируют CD3+ антиген.

При типе С большую часть дермального инфильтрата занимают крупные CD30+ клетки, число клеток малого размера значительно меньше.

Описано несколько случаев лимфоматоидного папулеза с участием клеток с НК-фенотипом (CD30+, CD56+, CD3 —, CD4 —, CD8 —).

Для лечения лимфоматоидного папулеза используют стероиды, бексаротен, имиквимод, УФ-облучение, метотрексат [8, 33].

3.6. Редкие формы Т-клеточных лимфом

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома характеризуется ангиоцентрическим или ангиодеструктивным инвазивным ростом с изъязвлением и/или некрозом окружающих тканей. У детей и молодых взрослых *экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома* отличается нарастанием тяжести течения с возрастом, появлением отеков лица, лихорадки и поражением печени. При гистологическом обследовании в дерме и подкожной жировой клетчатке выявляется выраженная лимфоцитарная инфильтрация с небольшим количеством атипичных клеток. Как правило, клетки опухоли экспрессируют CD2, CD3, CD56 и такие цитотоксические медиаторы, как ТIA-1 и гранзим В [34].

Подкожная панникулитподобная Т-клеточная лимфома кожи характеризуется поражением подкожной жировой клетчатки и клинически проявляется множественными подкожными узелками и узлами, расположенными на конечностях. Она может осложняться развитием злокачественного гемофагоцитарного синдрома.

Описано два типа этой формы Т-клеточной лимфомы, которые отличаются гистологически, иммунофенотипически и имеют разный прогноз. Подкожная панникулитподобная Т-клеточная лимфома с α/β фенотипом отличается медленным прогрессированием и поражением только подкожной жировой клетчатки, в то время как γ/σ фенотип характеризуется распространением инфильтрата в дерму и эпидермис, агрессивным течением с неблагоприятным прогнозом. Все случаи с γ/σ Т-клеточным фенотипом в настоящее время по классификации WHO-EORTC не относят к подкожной панникулитподобной Т-клеточной лимфоме и выделены в отдельную группу кожных γ/σ Т-клеточных лимфом [35].

При гистологическом исследовании при подкожной панникулитподобной Т-клеточной лимфоме выявляют клетки малого или среднего размера, содержащие ядра округлой или неправильной формы, часто гиперхромные. Клетки лимфомы часто проникают в септальные перегородки жировых долек, из-за чего последние имеют характерный «окольцованный» вид. Часто обнаруживаются апоптотические тельца [36]. Клетки опухоли экспрессируют CD2, CD3, CD8, а также цитотоксические молекулы (ТIA-1, гранзим В и перфорин). Специфических генетических маркеров для панникулитподобной лимфомы не обнаружено [7].

Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых — опухоль из Т-клеток, этиологически связанная с вирусом HTLV-1. Заболевание распространено в странах с высокой инфицированностью населения HTLV-1: в юго-западной части Японии, на Карибских островах, в странах Южной Америки и Центральной Африки. В большинстве случаев речь идет о системном поражении, однако описана и медленно прогрессирующая форма болезни с изолированным поражением кожи («тлеющий» вариант). У большинства пациентов поражение кожи имеет вид диффузно распространенных папул или бляшек. При изолированном поражении кожи в системном кровотоке обычно отсутствуют атипичные Т-лимфоциты. Гистологически отмечается эпидермотроинный инфильтрат кожи, состоящий из крупных и средних Т-лимфоцитов с полиморфным или дольчатым ядром. При «тлеющем» типе заболевания выявляются изолированные инфильтраты, содержащие небольшое число атипичных клеток. Опухолевые клетки имеют фенотип CD3+, CD4+, CD8 — и экспрессируют антиген CD25. При изолированном поражении кожи обычно требуется только наружное лечение.

3.7. Осложнения Т-клеточных лимфом кожи

Описано развитие гемофагоцитарного синдрома у больных Т-клеточной лимфомой кожи, чаще при подкожной панникулитподобной Т-клеточной лимфоме и реже при эритродермической или опухолевой формах ГМ. Это состояние характеризуется появлением лихорадки, гепатоспленомегалии и панцитопении [37].

Приблизительно у 20% больных Т-клеточными лимфомами выявляются и другие злокачественные опухоли, наиболее часто лимфогранулематоз и рак легких [38]. Исследователи считают, что повышенные риска развития злокачественных опухолей других органов при наличии лимфомы кожи связано со снижением иммунного ответа. Такое снижение может быть обусловлено как угнетающим действием вируса HTLV-1 на пролиферацию и активность Th2-лимфоцитов, так и влиянием цитостатических препаратов [8].

4. В-клеточные лимфомы

В-клеточные лимфомы, составляющие 20—25% всех кожных лимфом, характеризуются относительно однотипным клиническим течением и часто проявляются быстрорастущей одиночной опухолью. Внекожные проявления в основном отсутствуют, поэтому смертность невысока.

Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра (ПКЛФЦ) — опухоль из аналогов клеток фолликулярного центра. Высыпания, обычно располагающиеся на голове или туловище, представлены папулами, бляшками и узлами. Рост опухоли может быть как диффузным, так и локальным, фолликулярным. Как правило, при этой нозологии инфильтрат состоит из centroцитов (малые и крупные клетки фолликулярного центра с расщепленным ядром), а также centroбластов (крупные клетки фолликулярного центра с четко очерченными ядрышками и нерасщепленным ядром). Опухолевые клетки экспрессируют CD20, CD79a, bcl-6, bcl-2, Mum-1/IRF4. Экспрессии CD10 не отмечается. Вне зависимости от характера роста, числа бластных клеток и характера поражения (одно- или многоочаговый) эти лимфомы отличаются хорошим прогнозом: пятилетняя выживаемость таких пациентов составляет более 95%. Вместе с тем недавно проведенное исследование показало, что сочетание экспрессии bcl-2 и диффузного поражения кожи ассоциируется с более неблагоприятным прогнозом. У таких больных необходимо исключать системную В-лимфому [39].

Первичная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей характеризуется преимущественной инфильтрацией центробластами и иммунобластами (круглыми клетками). Эта форма В-клеточных лимфом встречается преимущественно у пожилых людей. Заболевание проявляется узлами и бляшками, которые могут изъязвляться. В дерме определяется инфильтрат из центробластов, иммунобластов и в меньшей степени centroцитов. Выживаемость больных, по данным регистров Голландии и Австрии, составляет в среднем 55%. Вовлечение других участков тела при этом «ножном» типе возможно и ассоциируется с худшим прогнозом, так же как и наличие множественных очагов на момент обследования [40].

Имунофенотипирование позволило установить следующие характеристики опухолевых клеток: CD20+, CD79a+, bcl2+, MUM-1/IRF4+ и FOXP1+. Гибридизация *in situ* в условиях интерфазной флуоресценции не позволила выявить межхромосомных транслокаций с участием генов IgH, мус или bcl-6 [41].

В то же время отмечена инактивация генов супрессии опухоли p15 и p16 [42].

5. Терапия первичных Т-клеточных лимфом кожи

В связи с тем что лимфомы кожи представляют гетерогенную группу заболеваний, не существует единой тактики ведения больных.

5.1.1. Фототерапия

ПУВА-терапия занимает важное место в лечении медленно прогрессирующих Т-клеточных лимфом кожи на стадиях IA и IB. Начальная доза УФА-облучения составляет 0,5 Дж/см². Облучение проводят 3—4 раза в неделю до достижения полной ремиссии. Отсутствие рецидивов наблюдаются в течение 14 мес [43]. Полная ремиссия на ранних стадиях ГМ достигается у 71,4% пациентов [24]. Наиболее часто отмечаются побочные эффекты в виде эритемы, кожного зуда и тошноты, которые, как правило, исчезают при увеличении интервалов между сеансами ПУВА-терапии.

Помимо стандартной ПУВА-терапии с пероральным приемом фотосенсибилизатора возможно применение ПУВА-ванн [44].

Следует учитывать, что ПУВА-терапия повышает риск развития плоскоклеточного рака кожи, причем в популяции больных Т-клеточными лимфомами кожи исходно повышен риск развития других злокачественных новообразований кожи. Кроме ПУВА-терапии для лечения первичных Т-клеточных лимфом кожи применяется узкополосная средневолновая фототерапия (УФВ 311 нм), которая обладает меньшим канцерогенным потенциалом, однако для подтверждения ее эффективности требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований и длительное наблюдение за пациентами [44].

Имеются данные о лечении больных Т-клеточными лимфомами кожи УФ-излучением дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1, длина волны 340—400 нм), которое *in vitro* вызывает апоптоз атипичных Т-лимфоцитов и практически не действует на нормальные Т-лимфоциты. С клинической точки зрения этот метод привлекателен тем, что не требует нанесения фотосенсибилизирующих препаратов.

5.1.2. Экстракорпоральный фотоферез

Для лечения больных Т-клеточными лимфомами кожи на далеко зашедших стадиях (III и IV, включая синдром Сезари) применяют экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ). Данный метод заключается в том, что у больного после приема фотосенсибилизатора из крови выделяются лейкоциты, которые облучаются УФА светом и обратно вводятся пациенту [45].

Лечение проводится 1 раз в 2 или 4 нед. на протяжении нескольких месяцев [46]. Длительность ремиссии может возрастать при комбинации ЭКФ с препаратами ИФН- α , бексаротеном, гранулоци-

тарным колониестимулирующим фактором. Одно из преимуществ этого метода заключается в том, что он сравнительно редко вызывает нежелательные явления, чаще всего отмечаются инфицирование, связанное с установкой катетера, и артериальная гипотензия.

При синдроме Сезари ЭКФ позволяет добиться ремиссии у 50 % пациентов [47]. Особенно этот метод эффективен в сочетании с ИФН- α или ретиноидами.

5.1.3. Рентгенотерапия

При локализованной форме кожной лимфомы (например, опухоли при ГМ или В-клеточной лимфоме) эффективным методом лечения является рентгенотерапия. Этот метод можно успешно комбинировать с системной терапией интерфероном, ретиноидами, цитостатиками [48, 49].

У части больных ГМ длительной ремиссии можно добиться применением облучения быстрыми электронами. Этот метод используют только в далеко зашедших стадиях, однако в некоторых исследованиях его применяли с немалым успехом и у пациентов на ранних стадиях ГМ (используют облучение в дозах от 1,5 до 2,0 Гр 3—4 раза в неделю). Пятилетняя выживаемость в среднем составляет около 30 % [50]. В прогрессирующей стадии ГМ для достижения паллиативного эффекта терапия может проводиться также в дозе 1,5—3 Гр [51]. К сожалению, этот метод лечения является очень дорогостоящим. Использование линейного ускорителя быстрых электронов с энергией от 4 до 18 МэВ позволяет сократить длительность лечения за счет более точной направленности луча и увеличения глубины его проникновения.

Рентгенотерапия может с успехом применяться при таких вариантах ГМ, как педжетоидный ретикулез и GSS-синдром.

5.2. Наружная терапия

5.2.1. Топические кортикостероиды

Препаратами первой линии при ограниченном поражении кожи на стадии эритематозных (пятнистых) высыпаний могут быть топические глюкокортикостероиды [52]. Такая терапия дает эффект у 63 % пациентов на стадии IA и у 25 % пациентов на стадии IB и зависит от распространенности и характера очагов поражения [53].

5.2.2. Мустарген и кармустин наружно

При неэффективности глюкокортикоидов, а также на более поздних стадиях ГМ возможно применение мехлоретамина. Мехлоретамин (мустарген) широко применяется в качестве препарата первого ряда в лечении ранних стадий ГМ с 1959 г. в США и странах Европы. В случаях одиночных элементов лимфомы рекомендуется локальное нанесение пре-

парата, при распространенном поражении — обработка всей поверхности кожи. Лечение мустаргеном на стадиях IA, IB и IIA вызывает ремиссию у 72 % больных. Для снижения частоты развития и выраженности побочных эффектов (контактного дерматита и реакций гиперчувствительности) терапию мустаргеном сочетают с топическими кортикостероидами или сокращают продолжительность лечения, которое в обычных случаях должно проводиться в течение 6 месяцев и более. В настоящее время уже получены предварительные результаты первого слепого рандомизированного многоцентрового исследования по локальному применению мустаргена, которые подтверждают эффективность данного препарата в виде 0,02 % мази [54].

Кармустин — производное мочевины, которое также применяется для топической химиотерапии. Эффект от его применения сопоставим с эффектом, полученным при терапии мустаргеном. Полная ремиссия наблюдается у 84 % пациентов на стадии IA и у 37 % пациентов на стадии IB [55]. Препарат часто вызывает контактный дерматит и может стать причиной миелосупрессии при нанесении на обширные участки кожного покрова.

5.2.3. Ретиноиды

Ретиноиды представляют собой производные витамина А. Препараты оказывают выраженное влияние на рост клеток, их дифференцировку и апоптоз. 1 % гель бексаротена был одобрен FDA в 2000 г. как препарат для лечения ранних стадий ГМ. Препарат применяется 2 раза в день в виде аппликаций на очаги поражения. В исследовании препарат давал сопоставимый с кармустином и мустаргеном эффект и в некоторых случаях приводил к улучшению состояния кожи пациентов при ранее неэффективном топическом лечении. Средняя продолжительность ремиссии составляла 2 года [56]. Вместе с тем высокая стоимость препарата и вызываемый им контактный дерматит ограничивают показания к применению бексаротена.

5.3. Системная терапия

5.3.1. Интерферон

Интерферон- α (ИФН- α) — один из наиболее часто применяемых препаратов первого ряда и, вероятно, наиболее эффективный препарат для монотерапии Т-клеточных лимфом кожи. Препараты ИФН- α оказывают противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие. Начальный эффект достигается у пациентов на начальных стадиях ГМ, ранее не леченных. В среднем эффективность составляет 29—74 % при продолжительности лечения 4—42 мес. [57].

Лечение интерфероном проводят в дозе 3 МЕ 3 раза в неделю с постепенным повышением су-

точной дозы до 9—12 МЕ. При прогрессировании заболевания рекомбинантный ИФН- α комбинируют с другими методами лечения, например ПУВА-терапией. ИФН- α дает выраженный эффект, который превосходит результаты пероральной терапии ретиноидов и экстракорпорального фотофереза. По данным исследования [58], комбинированное применение ИФН- α 2 α и ПУВА-терапии у больных на различных стадиях Т-клеточной лимфомы кожи дало эффект у 92 % пациентов, причем полная ремиссия была достигнута более чем у половины больных, длительность ремиссии составила в среднем 28 мес. Почти у всех пациентов, получающих ИФН- α , развиваются гриппоподобный синдром, анорексия, слабость, депрессия, алопеция, цитопения, нарушение функции печени.

5.3.2. Ретиноиды

Препараты ретиноидов применяются не только для топического лечения, но и в системной терапии ГМ. Препарат бексаротен был в 1999 г. одобрен FDA для лечения рецидивирующих и рефрактерных к другой терапии Т-клеточных лимфом кожи на ранних и поздних стадиях. По данным многоцентровых клинических исследований, бексаротен в высоких дозах (300 и 650 мг/м²) давал хороший эффект, в том числе и на поздних стадиях ГМ (ремиссия достигалась у 50—60 % пациентов, резистентных к нескольким другим видам терапии [59, 60]). К сожалению, ретиноиды оказывают неблагоприятное действие на липидный обмен, вызывают гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию, что требует назначения статинов или фенофибрата. Кроме того, у некоторых пациентов развивается гипотиреоз, что требует заместительной терапии тиреоидными гормонами. Так же, как и интерферон, бексаротен можно сочетать с ПУВА-терапией, что позволяет снизить дозу препарата. Такой метод лечения может рассматриваться, в частности, при фолликулотропном варианте ГМ.

5.3.3. Генно-инженерные моноклональные антитела для терапевтического использования

Алемтузумаб. Описан эффект от применения алемтузумаба у больных синдромом Сезари и крупноклеточной лимфомой. Алемтузумаб представляет собой человеческие моноклональные антитела к CD52 антигену, который экспрессируется на нормальных и атипичных В- и Т-лимфоцитах, но не на стволовых клетках. Препарат применялся у больных с различными стадиями Т-клеточной лимфомы, у 8 из 17 пациентов была IV А стадия заболевания. Ремиссия была достигнута у 74 % пациентов, получавших препарат в дозе 30 мг 3 раза в неделю внутривенно или подкожно в течение полугода. При проведении поддерживающей терапии алемтузумабом выживаемость больных в течение

года составила 100 % [38]. В другом исследовании [61] эффективность лечения оказалась ниже (32 %), но она оценивалась исключительно у пациентов с тяжелыми, резистентными к другой терапии Т-клеточными лимфомами. Такое агрессивное лечение сопряжено с большим риском, поскольку более чем у половины больных развились серьезные нежелательные явления (цитопения 4-й степени и тяжелые инфекционные осложнения, а также стойкая сердечная недостаточность с развитием аритмии).

5.3.4. Денилейкин дифитокс (ОНТАК)

Препарат ОНТАК, одобренный FDA к применению в США в 1999 г. для лечения резистентной к другим видам терапии Т-клеточной лимфомы кожи, представляет собой рекомбинантный гибридный белок, содержащий фрагмент ИЛ-2, соединенный с дифтерийным токсином. Действие препарата основано на индукции апоптоза в злокачественных Т-клетках путем связывания с промежуточными (экспрессирующими CD122 и CD132) и высокоаффинными (помимо упомянутых, экспрессирующими также CD25) рецепторами к ИЛ-2, расположенными на этих клетках. Частота ответа на лечение больных ГМ и синдромом Сезари составляет от 30 до 37 %. С целью профилактики побочных эффектов (инфузионные реакции, миалгии, повышение уровня трансаминаз и проницаемости сосудистой стенки) рекомендуется проводить премедикацию дексаметазоном в дозе 8 мг [62].

5.3.4. Химиотерапия

Химиотерапия применяется преимущественно на поздних стадиях Т-клеточных лимфом кожи. Однако следует учитывать, что выраженное влияние химиотерапии на продолжительность жизни не подтверждено. Кроме того, этот метод лечения ведет к усилению иммуносупрессии. Химиотерапия может проводиться как в виде монотерапии, так и в комбинации со следующими препаратами: кортикостероидами, метотрексатом, хлорамбуцилом, винкристином, доксорубицином, циклофосфамидом, этопозидом, нуклеозидными аналогами и алкилирующими препаратами.

5.4. Трансплантация стволовых клеток костного мозга

Этот метод показал хорошие результаты при проведении аллогенной трансплантации. Несмотря на высокий риск развития инфекционных осложнений и реакции «трансплантат против хозяина», возможно и развитие обратной реакции «трансплантат против лимфомы», которая лежит в основе терапевтического эффекта. Описаны отдельные случаи формирования стойкой ремиссии длительностью до 6 лет. В то же время имеется описание неблагоприятного течения болезни

у 3 молодых пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга с кратковременной ремиссией и последующим быстрым прогрессированием болезни [63]. Таким образом, этот метод лечения может считаться перспективным, но должен применяться у молодых пациентов с агрессивным течением болезни, резистентным к проводимой терапии.

5.5. Оперативное лечение

В настоящее время используется очень редко. Нет необходимости применять оперативное вмешательство в случае высокорадиочувствительных опухолей, поскольку хороших косметических результатов можно добиться только в единичных случаях. Хирургическое иссечение показано при одиночных элементах плеоморфной Т-клеточной лимфомы кожи (часто CD30+) и В-клеточной лимфомы кожи. В обоих случаях операция может быть выполнена только в случае курабельности, что предполагает возможность безопасного иссечения ткани с захватом 0,5—1,0 см [64].

5.6. Перспективные генно-инженерные моноклональные антитела для терапевтического использования

Антитела к CD4. NuMax-CD4 — полностью человеческие моноклональные антитела к CD4 рецепторам на Т-хелперах и клетках памяти. Два проводимых в настоящее время клинических исследования показывают, что на ранних стадиях эффект может быть достигнут в 36—55% случаев, на поздних — в 30—38% случаев после 16 нед. лечения [65].

SGN-30 (моноклональные антитела к CD30). CD30 экспрессируются при анапластической крупноклеточной лимфоме и лимфоматоидном папулезе. Препарат SGN-30 представляет собой химерные моноклональные антитела к CD30, которые оказывают действие *in vitro* на злокачественные Т-лимфоциты. В литературе описан случай успешного применения препарата у больного CD30+ крупноклеточной лимфомой [66].

Цитокины. Показано, что человеческий ИЛ-2 индуцирует регрессию Т-клеточных лимфом кожи у отдельных пациентов. Препарат дает умеренный эффект при резистентных к другим видам терапии Т-клеточных лимфом кожи при подкожном введении в течение 3 мес. [25].

Иммунomodуляторы. Такие агонисты Toll-подобных рецепторов, как имиквимод (Альдара) и CpG-7909, усиливают иммунный ответ путем активации Toll-подобных рецепторов TLR-7,8 и 9. Показано, что CpG-7909 является агонистом TLR-9 и индуцирует Th1-индуцированный иммунный ответ путем активации дендритных клеток. Предварительные результаты показывают, что число цитотоксических CD8+ Т-клеток внутри опухолевых инфильтратов возрастает при системном введении препарата.

Леналидомид — аналог талидомида для перорального применения. В настоящее время проводятся клинические испытания по его применению как при гематологических, так и при солидных опухолях. О возможности применения леналидомида при Т-клеточных лимфомах кожи свидетельствуют данные о том, что препарат стимулирует Т-клетки, индуцируя продукцию Th1-цитокинов и их активность, одновременно угнетая ангиогенез и оказывая антипролиферативное и проапоптотическое действие. Предварительные результаты проводимого в настоящее время исследования II фазы указывают на эффективность препарата у резистентных к проводимому ранее лечению больных ГМ или синдромом Сезари [67].

AS602868. Апоптоз клеток во многом определяется активацией сигнальной системы NF-κB. A. Sors и соавт. *in vitro* был поставлен эксперимент, в ходе которого клетки Т-лимфомы подвергались действию анилопиридинового производного AS602868. Показано, что данное производное снижает транслокацию NF-κB, вызывает выраженный апоптоз, а также стимулирует проапоптотическое действие этопозида, винкристина и доксорубицина. Проапоптотическое действие AS602868 ассоциируется с увеличением содержания Вах димеров и снижением уровня сурвивина [68].

6. Терапия В-клеточных лимфом кожи

Первичные В-клеточные лимфомы имеют значительно более благоприятный прогноз. В лечении В-клеточных лимфом применяют оперативное иссечение, радиотерапию или полихимиотерапию [69, 70].

Литература

1. Tajima K. (1988). The third nation-wide study on adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATL) in Japan: characteristic patterns of HLA antigen and HTLV-I infection in ATL patients and their relatives. The T- and B-cell Malignancy Study Group. *J. Cancer*. Vol. 41; № 4. P. 505—12.
2. Burg G., Kempf W. Etiology and pathogenesis of cutaneous lymphomas. In: G. Burg, W. Kempf Cutaneous Lymphomas. London: Taylor & Francis; 2005.
3. Paulli M., Berti E. Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes). *Current concepts*.
4. Increased angiogenesis in cutaneous T-cell lymphomas G Mazur et al. *Pathology Oncology Research*. 2004. Vol. 10; № 1.
5. T-plastin expression in cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders/Michel et al. Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
6. Wong H. K., Wilson A. J., Gibson H. M., Hafner M. S., Hedgcock C. J., Berger C. I., Edelson R. L., Lim H. W. Increased expression of CTLA-4 in malignant T-cells from patients with mycosis fungoides — cutaneous Tcell lymphoma/*J. invest Dermatol*. 2006 Jan; Vol. 126; № 1. P. 212—9.
7. Willemze R. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas//*Blood*. 2005. Vol. 105. P. 3768—3785.
8. Zackheim H., Amin S., Kashani-Sabet M., McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients//*J Am. Acad. Dermatol*. 1999. Vol. 40. P. 418—425.
9. Querfeld C., Guitart J., Kuzel T. M., Rosen S. T. Primary cutaneous lymphomas: a review with current treatment options//*Blood Rev*. 2003. Vol. 17. P. 131—142.

10. Genotypic, immunophenotypic and clinicopathologic studies in patients with mycosis fungoides/N. F. Ragab et al. Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
11. Mycosis fungoides unusual histopathological and immunohistochemical variants/E Hodak, Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
12. Escher N., Kaatz M., Melle C., Hipler C., Ziemer M., Driesch D., Wollina U., von Eggeling F Posttranslational modifications of transthyrenin are serum markers in patients with mycosis fungoides//Neoplasia. 2007 Mar. Vol. 9; № 3. P. 254—9.
13. Ramos-Vara J. A., Miller M. A. Immunohistochemical detection of protein gene product 9.5 (PGP 9.5) in canine epitheliotropic T-cell lymphoma (mycosis fungoides)//Vet. Pathol. 2007 Jan. Vol. 44; № 1. P. 74—9.
14. The comparison of abnormal cell clones incidence in cutaneous T-cell lymphomas using molecular method of TCR gamma rearrangement and cytogenetic techniques/Sokolowska-Wojdilo et al. Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
15. Smoller B. R., Santucci M., Wood G. S., Whittaker S. J. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma//Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2003. Vol. 17. P. 1277—1311.
16. Epidermotropic precursor T-cell lymphoma with highly aggressive clinical behavior simulating localized pagetoid reticulosis/L Cerroni et al. Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
17. Roeschm A., Schleyer V., Landthaler M., Vogt T Follicular mycosis fungoides: variability of a rare entity//Skinmed. Jan-Feb 2005. Vol. 4; № 1. P. 12—7.
18. Burg G., Schmoekel C Syringolymphoid hyperplasia with alopecia: a syringotropic cutaneous T-cell lymphoma?//Dermatology. 1992. Vol. 184. P. 306—307.
19. Van Doorn R., Scheffer E., Willemze R Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients//Archives of Dermatology. 2002 Feb. Vol. 138; № 2. P. 191—198.
20. Granulomatous variants of cutaneous T-cell lymphoma: the histopathology of granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin//Am. J. Surg. Pathol. 1988. Vol. 12. P. 83—95.
21. A prospective 8-year study of a cohort of 54 patients with mycosis fungoides in Venezuela/E Ball, R Martin, Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
22. Hypopigmented mycosis fungoides: rare case report/Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
23. Mao X, Orchard G, Lillington DM, Russell-Jones R, Young BD, Whittaker SJ Amplification and overexpression of JUNB is associated with primary cutaneous T-cell lymphomas//Blood. 2003. Vol. 101. P. 1513—1519.
24. Trautinger F., Knobler R., Willemze R., et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome//Eur. J. Cancer. 2006. Vol. 42. P. 1014—1030.
25. Bekkenk M., Geelen FAMJ, van Voorst Vader P. C. et al. Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group//Blood. 2000. Vol. 95. P. 3653—3661.
26. Willemze R., Beljaards R. C. Spectrum of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a proposal for classification and guidelines for management and treatment//J Am. Acad. Dermatol. 1993. Vol. 28. P. 973—980.
27. Primary cutaneous giant cell CD30+ lymphoma/Maiolino et al. Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
28. Kummer J. A., Vermeer M. H., Dukers D. F., Meijer CJLM, Willemze R. Most primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders have a CD4-positive cytotoxic T-cell phenotype//J. Invest. Dermatol. 1997. Vol. 109. P. 636—640.
29. Morris S. W., Xue L., Ma Z., Kinney M. C. Alk+ CD30+ lymphomas: a distinct molecular genetic subtype of non-Hodgkin's lymphoma//Br. J. Haematol. 2001. Vol. 113. P. 275—295.
30. Boni R., Xin H., Kamarashev J., Utzinger E., Dummer R., Kempf W. et al. Allelic deletion at 9p21—22 in primary cutaneous CD30+ large cell lymphoma//J. invest Dermatol. 2000. Vol. 115. P. 1104—7.
31. Bekkenk M., Geelen FAMJ, van Voorst Vader P. C., et al. Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group//Blood. 2000. Vol. 95. P. 3653—3661.
32. Forero A., Bernstein S., Gopal A. et al. Initial phase II results of SGN-30 (Anti-CD30 monoclonal antibody) in patients with refractory or recurrent systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL)//ASCO Proc. 2005. Vol. 23. P. 6601.
33. Voderheid E. C., Sajjadian A., Kadin M. E. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders//J Am. Acad. Dermatol. 1996. Vol. 34. P. 470—480.
34. Virus-related cutaneous lymphomas/K. Twatzuki. Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
35. Takeshita M., Imayama S., Oshiro Y. et al. Clinicopathologic analysis of 22 cases of subcutaneous panniculitis-like CD56 — or CD56+ lymphoma and review of 44 other reported cases//Am. J. Clin. Pathol. 2004. Vol. 121. P. 408—416.
36. Marzano A. V., Berti E., Paulli M., Caputo R. Cytophagocytic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma//Arch. Dermatol. 2000. Vol. 136. P. 889—896.
37. Hemophagocytic syndrome associated with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma/A. Blorn et al. Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
38. Salvage and maintaining treatment with alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in refractory peripheral T-cell lymphoma/P. Guitera, Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
39. Grange F., Petrella T., Beylot-Barry M. et al. Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas//Blood 2004. Vol. 103. P. 3662—3668.
40. Grange F., Bekkenk M. W., Wechsler J., et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study//J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. P. 3602—3610.
41. Kim B. K., Surti U., Pandya A., Cohen J., Rabkin M. S., Swerdlow S. H. Clinicopathologic, immunophenotypic and molecular cytogenetic fluorescence in situ hybridization analysis of primary and secondary cutaneous follicular lymphomas//Am. J Surg Pathol. 2005. Vol. 29. P. 69—82.
42. Hallermann C., Kaune K. M., Siebert R. et al. Chromosomal aberration patterns differ in subtypes of primary cutaneous B cell lymphomas//J. invest. Dermatol. 2004. Vol. 122. P. 1495—1502.
43. Phototherapy in early stage mycosis fungoides: a 10-year single-centre experience/Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
44. The phototherapy of choice for cutaneous T-cell lymphoma/S Helger. Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
45. Update on UVA1 phototherapy/A Morita. Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
46. Edelson R., Berger C., Gasparro F. et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results//N Engl. J. Med. 1987. Vol. 316. P. 297—303.
47. Heald P., Rook A., Perez M., Wintroub B., Knobler R., Jegasothy B., Gasparro F., Berger C., Edelson R Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy//J Am. Acad. Dermatol. 1992 Sep. Vol. 27; № 3. P. 427—33.
48. Jones G. W., Hoppe R. T., Glatstein E Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma//Hematol. Oncol. Clin. N Am. 1995. Vol. 9. P. 1057—1076.
49. Ysebaert L., Truc G., Dalac S. et al. Ultimate results of radiation therapy for T1 — T2 mycosis fungoides (including reirradiation)//Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004. Vol. 58. P. 1128—1134.
50. Micaely B., Moser C., Vonderheid E. C., Koprowski C., Lightfoot D., Markoe A., Brady L The radiation therapy of early stage cutaneous T-cell lymphoma//Int J Rad. Oncol. Biol. Phys. 1990 Jun. Vol. 18; № 6. P. 1333—9.
51. Cotter G. W., Baglan R. J., Wasserman T. H., Mill W. Palliative radiation treatment of cutaneous mycosis fungoides — a dose response//Int. J Rad. Oncol. Biol. Phys. 1983 Oct. Vol. 9; № 10. P. 1477—80.

52. Life threatening dermatoses: cutaneous lymphomas/Joan Guitart. Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
53. Zackheim H. S., Kashani-Sabet M., Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients//Arch. Dermatol. 1998. Vol. 134. P. 949—954.
54. Testing efficacy and safety of topical nitrogen mustard in mycosis fungoides/S. R. Lessin et al. Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
55. Zackheim H. S., Epstein E. H., Jr Crain W. R. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients//J Am. Acad. Dermatol. 1990. Vol. 22. P. 802—810.
56. Breneman D., Duvic M., Kuzel T. M., Yocum R., Truglia J., Stevens V. J. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol. 2002. Vol. 138. P. 325—332.
57. Vonderheid E. C., Thompson R., Smiles K. A., Lattahand A. Recombinant interferon alfa-2b in plaque-phase mycosis fungoides. Intralesional and low-dose intramuscular therapy//Arch. Dermatol. 1987. Vol. 123. P. 757—763.
58. Kuzel T. M., Roenigk H. H., Jr Samuelson E. et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome//J. Clin. Oncol. 1995. Vol. 13. P. 257—263.
59. Duvic M., Martin A. G., Kim Y. et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma//Arch. Dermatol. 2001. Vol. 137. P. 581—593.
60. Duvic M., Hymes K., Heald P. et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous t-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results//J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. P. 2456—2471.
61. Dearden C. E., Matutes E., Catovsky D. Alemtuzumab in T-cell malignancies//Med. Oncol. 2002. Vol. 19 Suppl. P. 27—32.
62. Foss F. M., Bacha P., Osann K. E., Demierre M. F., Bell T., Kuzel T. M. (2001) Biological correlates of acute hypersensitivity events with DAB (389) IL-2 (denileukin difitox, ONTAK) in cutaneous T-cell lymphoma: decreased frequency and severity with steroid premedication//Clin. Lymphoma. 2001. Vol. 1. P. 298—302.
63. Oyama Y., Guitart J., Kuzel T. M., Burt R. K., Rosen S. T. High-dose therapy and bone marrow transplantation in cutaneous T-cell lymphoma//Hematol. Oncol. Clin. N Am. 2003. Vol. 17. P. 1475—1483.
64. Dummer R., Haffner A. C., Hess M., Burg G. (1996) A rational approach to the therapy of cutaneous T-cell lymphomas//Onkologie. 1996. Vol. 19. P. 226—230.
65. Kim Y., Duvic M., Obitz E., et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma//Blood. 2007. Vol. 109. P. 4655—2662.
66. Forero A., Bernstein S., Gopal A. et al. Initial phase II results of SGN-30 (anti-CD30 monoclonal antibody) in patients with refractory or recurrent systemic anaplastic large cell lymphoma//ASCO Proc. 2005. Vol. 23. P. 6601.
67. Querfeld C., Kuzel T. M., Guitart J., Rosen S. T. Preliminary results of a phase II study of CC-5013 (Lenalidomide Revlimid) in patients with cutaneous T-cell lymphoma//Blood. 2005. Vol. 106. P. 936a—937a.
68. Downregulation B of NF- by IKK2 inhibition induces apoptosis of cutaneous T-cell lymphoma/A Sors et al. Buenos Aires XXI world congress of dermatology. 2007.
69. Joly P., Charlotte F., Leibowitch M., Haioun C., Wechsler J., Dreyfus F., Escande J. P., Revuz J., Reyes F., Varet B., et al (1991) Cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides: follow-up study of 52 patients//J Clin. Oncol. 1991. Vol. 9. P. 1994—2001.
70. Van Doorn R., Scheffer E., Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients/Archives of Dermatology. 2002 Feb. Vol. 138; № 2. P. 191—198.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МИКРОБИОЦЕНОЗЕ ВАГИНАЛЬНОГО БИОТОПА И ЕГО НАРУШЕНИЯХ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

М.Р. РАХМАТУЛИНА, А.Ю. ШАТАЛОВА

Modern ideas on vaginal biotope normocenosis and its disorders diagnosed in reproductive women (literature review)

M.R. RAKHMATULINA, A.Y. SHATALOVA

Об авторах:

М.Р. Рахматулина, ведущий научный сотрудник, д.м.н., доцент, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (Москва);
А.Ю. Шаталова, врач-дерматовенеролог, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (Москва).

В обзоре представлены критерии оценки состояния вагинального микробиоценоза и факторы, способствующие его нарушению. Оценены преимущества и недостатки рутинных методов лабораторной диагностики неспецифических вульвовагинитов. Освещены современные проблемы терапии неспецифических вульвовагинитов, в частности, рост резистентности условно-патогенных микроорганизмов к применяемым препаратам.

Ключевые слова: вагинит, микробиоценоз влагалища, условно-патогенная микрофлора.

The review contains the criteria for estimation of vaginal microocenosis and the factors promoting its abnormality. Advantages and disadvantages of routine laboratory methods for non-specific vulvovaginites have been analyzed. The problems of modern non-specific vulvovaginites treatment has been described, in particular, increase in opportunistic microflorula resistance to medicines used.

Key words: vaginites, microbiocenosis vagina, opportunistic microflorula.

Этиологические и патогенетические аспекты нарушений микробиоценоза вагинального биотопа

В настоящее время одной из важнейших медико-социальных проблем является инфекционная патология репродуктивной системы у женщин. Существенное место в структуре данной патологии занимают неспецифические бактериальные вульвовагиниты. Так, по данным разных авторов, частота бактериальных инфекций влагалища достигает 80% среди патологических состояний женской половой сферы [1–3].

Все больше внимания дерматовенерологи и гинекологи уделяют дифференцировке неспецифических воспалительных процессов нижних отделов генитального тракта женщин.

В настоящее время под вагинитом подразумевается синдром, включающий в себя все воспалительные процессы слизистой оболочки влагалища инфекционной и неинфекционной природы. Вагиниты классифицируют как специфические и неспецифические (в зависимости от этиологии возбудителя), а неспецифические в свою очередь разделяют на бактериальные и имеющие неин-

фекционную природу (например, аллергические или вагиниты в постменопаузе с атрофией эпителия). Огромное внимание современным исследователями уделяется так называемым неспецифическим вагинитам, структура которых представлена бактериальным вагинозом и вагинитами других этиологий [4–6].

Необходимо отметить, что на протяжении последних 50 лет несколько раз происходило изменение терминологии («гемофильный вагинит», «коринебактериальный вагинит», «гарднереллезный вагинит», «бактериальный вагиноз», «аэробный вагинит»), вследствие чего и по сей день среди специалистов существуют споры относительно классификации бактериальных вагинитов. Одни авторы склонны трактовать бактериальный вагиноз как неспецифический воспалительный процесс, ставя знак равенства между этим заболеванием и неспецифическим вагинитом. Другие исследователи считают бактериальный вагиноз дисбактериозом влагалища — самостоятельной нозологической формой. Относительно этиологии данного заболевания среди специалистов также нет единого мнения [7–10].

Однако в настоящее время большинством исследователей неспецифический бактериальный вагинит рассматривается как воспалительное заболевание, при котором изменяется соотношение строгих анаэробов к аэробам, т.е. происходит за-

мена анаэробных видов лактобацилл, преобладающих в норме, на аэробные бактерии.

В современном представлении понятие микробиоценоз подразумевает эволюционно сложившиеся качественные и количественные соотношения микроорганизмов в пределах конкретной экологической ниши [8]. Как и другие микроценозы, вагинальный микроценоз у женщин репродуктивного возраста в норме представлен постоянно обитающими (индигенная, автохтонная микрофлора) и транзиторными (аллохтонная, случайная микрофлора) микроорганизмами. Особенностью нормальной микрофлоры влагалища является многообразие видов облигатных и факультативных анаэробов и в значительной меньшей степени аэробов [9, 11].

У здоровых женщин репродуктивного возраста общее количество микроорганизмов в вагинальном отделяемом составляет 6—8,5 lg КОЕ на 1 мл (или на 1 г) и состоит из разнообразных видов (до 40 и более). Содержание во влагалище аэробных бактерий не превышает 7,4 lg КОЕ/мл, при этом во влагалищной среде преобладают *Lactobacillus* spp. (95—98%) [12—14].

Среднее содержание анаэробных микроорганизмов во влагалищном экссудате составляет 10^8 — 10^9 КОЕ/мл при количественном соотношении анаэробов и аэробов 10: 1 [15].

Среди транзиторных микроорганизмов чаще всего выделяют коагулазоотрицательные стафилококки (в первую очередь — *St. epidermidis*), а также *Corynebacterium* spp., *Bacteroides* — *Prevotella* spp. и *Mycoplasma hominis*, которые обычно присутствуют в умеренном количестве — до 4 lg КОЕ/мл [12, 16]. В значительно меньшем числе наблюдений встречаются *Micrococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veilonella* spp., *Eubacterium* spp. Редко выделяют *Clostridium* spp., *Acrinomyces* spp., *Fusobacterium* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, непатогенные *Neisseria* spp., *E. coli* и др. [17].

Определенные различия микрофлоры влагалища коррелируют с различными периодами жизни женщины — менструальным циклом, беременностью и т.д. В первые дни менструального цикла pH содержимого влагалища увеличивается до 5,0—6,0, что связано с появлением большого числа дегенеративных клеток эндометрия и элементов крови. На этом фоне уменьшается общее число лактобацилл и относительно увеличивается численность факультативно- и облигатно-анаэробных бактерий [16, 18, 19].

После окончания менструального кровотечения популяция лактобацилл быстро восстанавливается и в середине секреторной фазы, когда содержание гликогена в эпителии влагалища достигает пороговых величин, приближается к максимальному уровню. Данный процесс сопровождается увеличением содержания молочной кислоты и снижением pH до 3,8—4,5. Во второй фазе менструального цикла доминируют лактобациллы, а количество облигатных анаэробов и кокиформных бактерий снижается. Общее количество

микроорганизмов во влагалище в предменструальные дни составляет 10^9 КОЕ/мл [16].

Классификация нарушений нормоценоза вагинального биотопа

Для оценки состояния микрофлоры влагалища в 1910 г. А. Neurleин было предложено использовать бактериологическую классификацию четырех степеней чистоты влагалища с учетом количества лактобацилл, лейкоцитов и эпителиальных клеток. Однако в настоящее время данная классификация весьма условна и недостаточно информативна. Так, понятие степень чистоты имеет значение лишь для I степени, которая представляет собой физиологическое состояние микроэкологии влагалища [20].

За рубежом для оценки состояния микрофлоры влагалища чаще используют классификацию по О. Jigoves, предложенную в 1948 г.:

1) мазки здоровых женщин, содержащие эпителиальные клетки и палочки Додерлейна;

2) негнойный бактериальный кольпит — обнаружение многочисленных негнородных бактерий при отсутствии лейкоцитоза;

3) гнойный бактериальный кольпит — обнаружение многочисленных гнородных микроорганизмов и лейкоцитов;

4) гонококковая инфекция — обнаружение *Neisseria gonorrhoeae* при микроскопическом исследовании;

5) трихомонадная инфекция — обнаружение *Trichomonas vaginalis* при микроскопическом исследовании;

6) кандидозный кольпит — обнаружение *Candida albicans* при микроскопическом исследовании.

Однако и эта классификация не лишена недостатков, являясь по своей сути классификацией вагинитов различной этиологии [9, 21].

Ввиду отсутствия адекватной классификации микроскопической картины влагалищных мазков Е. Ф. Кира и С. В. Черкасов предложили свою классификацию биоценоза влагалища:

1. Нормоценоз — характеризуется доминированием лактобацилл, отсутствием грамотрицательной микрофлоры, спор, мицелия, псевдогрибов, наличием единичных лейкоцитов и «чистых» эпителиальных клеток. Подобная картина отражает типичное состояние нормального биотопа влагалища.

2. Промежуточный тип биоценоза влагалища — характеризуется умеренным или незначительным количеством лактобацилл, наличием грамположительных кокков, грамотрицательных палочек; обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Является пограничным типом, часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями.

3. Дисбиоз влагалища — выражается в незначительном количестве или полном отсутствии лактобацилл, проявляется обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой

и кокковой микрофлорой, наличием ключевых клеток, вариabельным количеством лейкоцитов, отсутствием или незавершенностью фагоцитоза — соответствует микробиологической картине бактериального вагиноза.

4. Вагинит — полимикробная картина мазка, большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, наличие выраженного фагоцитоза — соответствует неспецифическому бактериальному вагиниту.

Предложенная классификация сочетает в себе микробиологическую интерпретацию влагилицного мазка, характеристику клинической картины и соответствующую нозологическую форму [9].

Факторы риска нарушений нормоценоза вагинального биотопа

Нарушению состояния вагинального микроценоза могут способствовать многие факторы, которые условно можно разделить на эндогенные и экзогенные.

К эндогенным факторам относят функциональные заболевания яичников, щитовидной железы, заболевания шейки матки, перенесенные ранее или сопутствующие воспалительные заболевания мочеполовой системы. Рядом авторов было показано, что более чем у 50% женщин, страдающих бактериальным вагинитом, был выявлен дисбактериоз кишечника. Кроме того, многие исследователи существенную роль отводят снижению иммунологической реактивности организма [21,22].

Экзогенными факторами являются экологические, санитарно-гигиенические, климато-географические. Патологические сдвиги в составе вагинального микроценоза происходят также при таких стрессовых воздействиях на макроорганизм, как длительное применение антибактериальных препаратов, лечение гормонами, цитостатиками, лучевая терапия, использование внутриматочных и оральных контрацептивов [23].

Вышеперечисленные факторы создают условия, на фоне которых могут развиваться дисбиотические явления в вагинальном микроценозе. Степень дисбиоза может быть различной и касаться как видового состава ассоциантов, так и числа представителей отдельного вида. Нарушения количественного и видового состава вагинальной среды нередко приводят к клиническим проявлениям инфекционного процесса (вагиноз, вагинит). Как правило, возникает увеличение численности и расширение спектра условно-патогенной аэробной флоры, колонизирующей слизистые оболочки наружных половых органов [8].

По данным большинства исследователей, наиболее частой причиной неспецифических вульвовагинитов является кокковая и палочковая микрофлора (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Micrococcus*, *Pneumococcus*, *E. coli*, *Proteus*, *H. influenzae*, представители семейства *Enterobacteriaceae* и/или рода корине-

бактерий). Известно также, что рост колоний условно-патогенной микрофлоры (чаще — *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., колиформные бактерии) значительно повышает риск возникновения гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза, приводящих к развитию хориоамнионита, интраамниальной инфекции, послеродового эндометрита, послеоперационных воспалительных осложнений [12,24—26].

В 3—19% наблюдений при неспецифических вульвовагинитах выделяют в культуре представителей группы *Streptococcus*: *Str. α*-, *β*-*haemolyticum*, *Str. pyogenus*. В то же время отмечено, что стафилококк по-прежнему занимает значительное место в этиологии воспалительных заболеваний гениталий (40%). По мнению ряда авторов, стрептококковые и стафилококковые вульвовагиниты встречаются только у девочек в препубертатном периоде, однако они могут развиваться и в более позднем возрасте. Большинство исследователей считают основной причиной стрептококковых и стафилококковых вульвовагинитов инфекционные заболевания, предшествующие им и развивающиеся на фоне снижения иммунологической реактивности организма [27,28].

В 3—12% наблюдений при неспецифических вульвовагинитах выделяют *H. influenzae*. Взаимосвязь *H. influenzae* и развития вульвовагинитов была впервые выявлена MacParlance (1987), а дальнейшие исследования в этом направлении подтвердили данный факт. Причиной редкого выявления *H. influenzae* может являться трудность культивирования (отсутствие необходимых компонентов для роста в лабораторной среде) [29,30].

В значительном числе наблюдений (10—46,2%) неспецифические вульвовагиниты обусловлены колонизацией вульвы и влагилица представителями семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*). Этому способствуют анатомо-физиологические особенности женского организма, несоблюдение правил личной гигиены, паразитарные и другие заболевания желудочно-кишечного тракта [31].

При аэробном вагините клинические проявления не имеют строгой специфичности. По данным О.А. Вороновой (2004), в 50% наблюдений заболевание протекает без клинических проявлений, хотя, как известно, влияние бессимптомных форм заболевания на репродуктивное здоровье едва ли не более значимо, чем при наличии жалоб, так как они остаются невыявленными и, следовательно, нелеченными.

Клинико-диагностические аспекты неспецифических бактериальных вульвовагинитов

Анализ данных литературы показал, что клиническая картина большинства вульвовагинитов не имеет патогномичных симптомов. Субъектив-

ные проявления неспецифических воспалительных процессов могут характеризоваться дизурией, зудом, болью, дискомфортом в области наружных половых органов, местными проявлениями от минимальной пастозности вульвы до разлитой гиперемии и инфильтрации с распространением на кожу промежности и бедер, наличием вагинальных выделений различного характера в зависимости от возбудителя. При длительном течении заболевания клинические симптомы, как правило, становятся менее выраженными [32,33].

По данным многих исследователей, этиология вульвовагинитов наиболее часто характеризуется полимикробным характером, при этом в 20—30% наблюдений инфекционный процесс вызывается 2—3 микробными агентами. Заболевание наиболее часто протекает остро и сопровождается яркой гиперемией и отеком слизистой оболочки вульвы и влагалища, но также может наблюдаться и подострое течение заболевания. Рядом авторов при сравнении характера микроценоза влагалища здоровых женщин и женщин с вульвовагинитами наблюдалась однотипная микробная картина вагинального отделяемого. В таких случаях незаменимым оказывается бактериологическое исследование с количественным определением микроорганизмов, так как нарушение количественного соотношения бактериальных видов, приводящих к вытеснению одних микроорганизмов другими, инициирует развитие воспалительной реакции в нижних отделах мочеполовой системы [34,35].

Лабораторная диагностика неспецифических бактериальных вульвовагинитов базируется на проведении микроскопического и культурального методов исследования. Однако диагностическая ценность микроскопического метода исследования при неспецифических воспалительных процессах является невысокой. Это связано с тем, что патогенные свойства условно-патогенных микроорганизмов могут проявляться при сравнительно небольшом их количестве (10^4 — 10^5 КОЕ/мл). Как правило, при микроскопическом исследовании вагинального мазка, окрашенного по Граму, при неспецифическом вагините определяются следующие признаки:

- умеренное общее количество микроорганизмов;
- преобладание морфотипов условно-патогенной микрофлоры;
- полное отсутствие или резкое снижение количества лактобацилл (до единичных в поле зрения);
- выраженная лейкоцитарная реакция.

Вагинальный эпителий при неспецифических воспалительных процессах представлен клетками поверхностного и промежуточного слоев, при выраженном воспалительном процессе встречаются парабазальные клетки [7].

Культуральный метод исследования дает возможность оценить видовой состав и количество факультативно-анаэробных и аэробных микроорга-

низмов. Выделение из патологического материала и идентификация различных семейств *Enterobacteriaceae*, стафилококков, стрептококков различных серогрупп, коринебактерий и других микроорганизмов после количественной оценки их роста позволяет определить степень их этиологической значимости у конкретной пациентки.

С помощью культурального метода исследования при неспецифическом вагините могут быть обнаружены такие изменения, как:

- отсутствие роста лактобацилл или резкое снижение их титра (менее 10^4 КОЕ/мл);
- рост условно-патогенных микроорганизмов, чаще какого-либо одного вида в высоком титре (10^5 — 10^8 КОЕ/мл).

Как известно, основной целью лечения неспецифического бактериального вульвовагинита является восстановление нормальной микрофлоры влагалища (в том числе — лактофлоры) и профилактика роста других потенциальных возбудителей из группы условно-патогенных микроорганизмов. Однако на сегодняшний день нет единых подходов к лечению неспецифических бактериальных вульвовагинитов и рекомендаций по тактике ведения пациентов с неспецифическими воспалительными процессами мочеполовой системы [8,36].

Особенности терапии неспецифических вульвовагинитов

Одним из основных аспектов лечения неспецифического бактериального вульвовагинита является выбор антибактериального препарата, однако в настоящее время терапия больших неспецифическими вульвовагинитами часто проводится без учета этиологических факторов, что нередко приводит к рецидивам заболевания через непродолжительный период времени [20, 37].

Кроме того, в последние годы многие исследователи отмечают неуклонный рост резистентности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к традиционно применяемым антибактериальным препаратам. Например, по данным L Di Stefano (2003), отмечается высокая устойчивость микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* к препаратам группы фторхинолонов, которые по-прежнему продолжают широко использоваться в терапии неспецифических бактериальных вульвовагинитов. Согласно исследованиям N. Tariq, T. Jaffery (2006) высокая резистентность микроорганизмов *Enterococceae* была отмечена к препаратам группы аминогликозидов, а наибольшая чувствительность — к препаратам, содержащим амоксициллин и клавулановую кислоту. Также в настоящее время широкое распространение для лечения неспецифических бактериальных вульвовагинитов получило неоправданное использование таких препаратов, как метронидазол и клиндамицин [8, 38]. Действие указанных препаратов приводит к подавлению анаэробных возбудителей, что может стать причиной

колонизации слизистой оболочки влагалища аэробными условно-патогенными микроорганизмами.

Весьма популярны в настоящее время комбинированные антибактериальные препараты для местного применения. Однако данные литературы указывают на большое количество рецидивов, возникающих в различные сроки после применения этой группы препаратов, в ряде случаев сохраняется и даже усугубляется дефицит индигенной лакто- и бифидофлоры влагалища [16, 39].

Таким образом, в настоящее время остаются нерешенными вопросы этиологической значимости условно-патогенной микрофлоры, диагностических критериев неспецифических вульвовагинитов, а отсутствие регламентирующих документов по лечению пациентов с неспецифическими воспалительными процессами урогенитального тракта часто приводит к безуспешности применяемой терапии.

Литература

1. Кира Е. Ф. Пути повышения эффективности диагностики и лечения сексуально-трансмиссивных заболеваний в гинекологической практике//ЗППП. 1996. № 2. С. 33—38.
2. Тютюнник В. Л. Бактериальный вагиноз//РМЖ. 2001. Т. 9. № 6. С. 250—253.
3. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. М.: Практика, 1998.
4. Никонов А. П. Вульвовагиниты: (в помощь практикующему врачу/А. П. Никонов, О. Р. Асатурова//Гинекология (журнал для практикующих врачей). 2002. Т. 4. № 3.
5. Тютюнник В. Л. Подготовка к беременности при инфекционной патологии репродуктивной системы женщины//РМЖ. 2002. Т. 10. № 18.
6. Bukusi E. A. Bacterial vaginosis: the male factor/E. A. Bukusi, C. R. Cohen et al.//Int J STD & AIDS. 2001. Vol. 12. P. 130.
7. Анкирская А. С. Опыт микробиологической диагностики оппортунистических инфекций влагалища/А. С. Анкирская//Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2001. Т. 3. № 2.
8. Воронова О. А., Герасимова Н. М., Вишневская И. Ф., Кобченко Э. Г. Клинико-эпидемиологические особенности хронического аэробного вагинита//Актуальные вопросы терапии инфекций, передаваемых половым путем, и хронических дерматозов. Екатеринбург, 2002. С. 58—59.
9. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз/Е. Ф. Кира — СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. 364 с.
10. Krohn M. A. Pathogenesis of bacterial vaginosis: a prominent role for other factors than reduced Lactobacillus spp./M. A. Krohn, S. L. Hiller et al.//Int J STD & AIDS. 2001. Vol. 12. P. 70.
11. Коршунов В. М., Володин Н. Н., Ефимов Б. А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах./Учебное пособие. М.: ВУНМУ МЗ РФ. 1999. 80 с.
12. Анкирская А. С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии/А. С. Анкирская//Инфекции и антимикробная терапия. 1999. № 3.
13. Башмакова М. А., Савичева А. М. Лабораторная диагностика генитальных инфекций//Проблемы репродукции. 2000. № 1. С. 20—24.
14. Уварова Е. В. Влагалище как микрэкосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии (обзор литературы)/Е. В. Уварова, Ф. Ш. Султанова//Гинекология. 2003. Т. 4. № 4. С. 189—195.
15. Вальшев А. В., Елагин Н. Н., Бухарин О. В. Анаэробная микрофлора женского репродуктивного тракта//ЖЭМИ. 2001. № 4.
16. Кисина В. И. Микроценоз влагалища в норме и при вагинальных инфекциях: методы его коррекции//Consilium Medicum. 2002. Т. 4. № 7. С. 364—367.
17. Коршунов В. М., Гудиева З. А., Ефимов Б. А. и др. Изучение бифидофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста//ЖЭМИ. 1999. № 4. С. 74—78.
18. Анкирская А. С. Видовой состав и некоторые биологические свойства лактобацилл при различных состояниях микроэкологии влагалища/А. С. Анкирская, В. В. Муравьева//Акушерство и гинекология. 2000. № 3. С. 26—28.
19. Анкирская А. С. Бактериальный вагиноз и состояние микроэкологии влагалища//Журн. акуш. и жен. болезней. 1998. спец. вып. С. 77—78.
20. Анкирская А. С. Неспецифические вагиниты//Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2000. № 2 (17). С. 23—28.
21. Amsel R. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiological associations/R. Amsel, P. A. Totten et al.//Am. J. Med. 1983. Vol. 14. P. 74.
22. Newton E. R. Predictors of the vaginal microflora/, E. R. Newton J. M. Piper et al.//Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 84. № 5. P. 845—853.
23. Carr P. L. Evaluation and management of vaginitis/P. L. Carr, D. Felsenstein, R. H. Friedman//J Gen. Intern. Med. 1998. Vol. 13. № 5.
24. Robinson A. J., Watkeys J. E. M., Ridgway G. L. Sexually transmitted organisms in sexually abused children.//Arch. Dis. Child. 1998. Vol. 79. P. 356—358.
25. Hiller S. L., Kiviati N. B., Hawes S. E. et al. Role of bacterial vaginosis associated macroorganisms in endometritis//Am. J. Obstet. Gynecol. 1996.
26. Watts D. H., Krohn M. A., Heller S. L. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor postcesarean endometritis//Obstet. Gynecol. 1990.
27. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections/In: Pickering L. K., ed. Red Book: Report of the Committee of Infectious Diseases, 25th edn. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2000. P. 526—536.
28. Boiko AV, Aleshkin VA, Afanas'ev SS et al. Vaginal microflora in girls of prepubertal age//Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2001. Vol. 2. P. 91—94.
29. Cox R. A., Slack M. P. E. Clinical and microbiological features of Haemophilus influenzae vulvovaginitis in young girls//J. Clin. Pathol. 2002. Vol. 55. P. 961—964.
30. Macsween K. F., Ridgway G. L. The laboratory investigation of vaginal discharge//J. Clin. Pathol. 1998. Vol. 51. P. 564—567.
31. Fischer G. O. Vulval disease in pre-pubertal girls//Australas. J. Dermatol. 2001. Vol. 42. Issue 4. P. 225.
32. Кокколина В. Ф. Диагностика и лечение урогенитальных инфекций у детей и подростков. Метод. реком., М., 2001; 31 с.
33. Stricker T., Navratil F., Sennhauser F. H. Vulvovaginitis in prepubertal girls//Archives of Disease in Childhood. 2003. Vol. 88. P. 324—326.
34. Baiulescu M., Hannon P.R., Marcina J.F., Janda W.M., Schreckenberger P. C. Chronic vulvovaginitis caused by antibiotic-resistant Shigella flexneri in a prepubertal child.//Pediatr. Infect. Dis. J. 2002. Vol. 21. № 2. P. 170—172.
35. Mogielnicki N.P., Schwartzman J.D., Elliott J. A. Perineal group A streptococcal disease in a pediatric practice.//Pediatrics. 2000. Vol. 106. № 2. P. 276—281.
36. Donders G. G., Verecruen A., Bosmans E. et al. Aerobic vaginitis is an entity with abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis//Int. J. STD. AIDS. 2001; 2 suppl.
37. Герасимова Н. М. Особенности диагностики аэробного вагинита/Н. М. Герасимова и др.//Сибирский журн. дерматол. и венерол. 2004. № 5. С. 74—78.
38. Герасимова Н. М. Современные представления о диагностике и лечении аэробного вагинита/Н. М. Герасимова//Актуальные вопросы дерматовенерологии: Сборник докладов ежегодной областной научно-практической конференции, Тюмень. 2003. С. 8—9.
39. Брагина Л. Е., Васильева Л. И. Дисбиозы женской половой сферы при неспецифических вагинитах//Дисбактериозы и эубиотики: Тезисы докладов. 1996. С. 34.

АНАЛИЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ УЗКОПОЛОСНОЙ (311 НМ) СРЕДНЕВОЛНОВОЙ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ТЕРАПИИ

Т.А. ГОРЯЧЕВА, В.А. САМСОНОВ, О.Р. КАТУНИНА, В.А. ВОЛНУХИН

Analysis of structural skin changes in patients with atopic dermatitis under influence of narrow-band (311 nm) medium-wave ultraviolet therapy

T.A. GORIACHEVA, V.A. SAMSONOV, O.R. KATUNINA, V.A. VOLNUKHIN

Об авторах:

Т.А. Горячева, врач-дерматовенеролог, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (Москва);

В.А. Самсонов, главный научный сотрудник, д.м.н., профессор, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (Москва);

О.Р. Катунина, заведующий лабораторией, к.м.н., ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (Москва);

В.А. Волнухин, ведущий научный сотрудник, д.м.н., ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (Москва).

На основании мониторинга морфологических изменений пораженной кожи у 17 больных атопическим дерматитом установлено выраженное нормализующее влияние узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии на патологически измененную структуру дермы и эпидермиса, включая количество тучных клеток, что свидетельствует о противовоспалительном действии данного вида лечения на кожу больных атопическим дерматитом.

Ключевые слова: атопический дерматит, узкополосная (311 нм) средневолновая ультрафиолетовая терапия, морфологические изменения кожи, тучные клетки.

Based on monitoring of morphologic skin changes in 17 patients with atopic dermatitis it was found out that narrow-band (311 nm) medium-wave ultraviolet therapy exercises gross normalizing effect over pathologic changes in dermis and epidermis structure, including the number of granule cells as well evidencing in favour of anti-inflammatory action of this skin treatment in patients with atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, narrow-band (311 nm) medium-wave ultraviolet therapy, morphologic skin changes, granule cells.

Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных и социально значимых дерматозов [1—4]. По-прежнему актуальна проблема терапии больных, страдающих этим заболеванием. Наряду с такими системными методами лечения тяжелых форм атопического дерматита, как глюкокортикоиды, циклоспорин А и др. [5,6], все большее применение, преимущественно за рубежом, находят физиотерапевтические методы, в основе которых лежит использование различных диапазонов УФ-излучения [7—10]. Механизм действия этих методов лечения недостаточно изучен [11—13]. Для понимания механизма их действия важным является исследование не только клинических результатов терапии, но и структурных трансформаций в коже больных, развивающихся на фоне лечения.

С учетом изложенного в настоящей работе была поставлена цель провести анализ морфологических изменений, развивающихся в коже больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита под действием узкополосной (311 нм) средневолновой фототерапии. Принимая во внимание известную значимость тучных клеток в патогенезе атопического дерматита [14,17,21], нам представлялось обоснованным исследовать в динамике и характер изменений этих клеточных элементов.

Материал и методы

Основную группу составили 44 больных атопическим дерматитом (18 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 16 до 48 лет. Длительность заболевания варьировала от 16 до 45 лет. У всех больных установлено среднетяжелое или тяжелое течение заболевания.

Клиническая картина характеризовалась очагами поражения с преимущественной локализацией

на сгибательных поверхностях локтевых, лучезапястных, коленных и голеностопных суставов, коже лица, передней и задней поверхностях шеи, а также туловища и кистей. Высыпания были представлены очагами эритемы, инфильтрации, лихенификации, шелушением, мелкопапулезными элементами, многочисленными точечными и линейными эксфолиациями различной глубины, серозно-геморрагическими или гнойными корочками. У некоторых пациентов наблюдали явления экссудации.

Степень тяжести заболевания оценивали с помощью индекса SCORAD [25—28], который до лечения варьировал от 56,4 до 100 баллов ($74,7 \pm 1,9$ балла).

Больным проводили узкополосную средневолновую (311 нм) ультрафиолетовую терапию, которую все пациенты получали впервые. Наружно больные применяли смягчающие кремы. В начале курса фототерапии при необходимости назначали гипосенсибилизирующие, антигистаминные, снотворные и другие средства.

Процедуры фототерапии проводили на ультрафиолетовой установке «Waldmann UV-7001 К», оснащенной 20 лампами F85/W — TL 01 (длина волны 310—315 нм с максимальной эмиссией на длине волны 311 нм). Начальная доза облучения составляла $0,05—0,1$ Дж/см², в дальнейшем в зависимости от переносимости разовую дозу увеличивали каждую процедуру или через процедуру на $0,05—0,1$ Дж/см² [29]. Процедуры проводили с режимом облучения 4 раза в неделю. Максимальная разовая доза облучения варьировала от $0,25$ до $1,6$ Дж/см², число процедур на курс — от 10 до 37. Общая кумулятивная доза облучения составляла от $2,85$ до $27,85$ Дж/см² ($11,8 \pm 1,05$ Дж/см²).

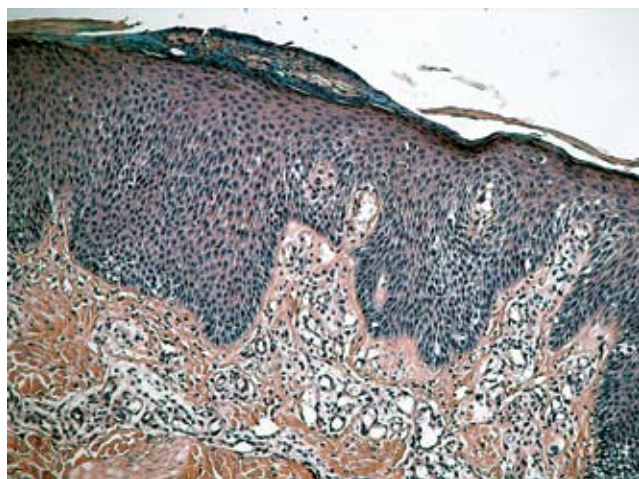
Из общей группы больных нами были выбраны 17 пациентов (6 мужчин и 11 женщин) с наиболее выраженными клиническими проявлениями атопического дерматита, у которых после предварительного получения информированного согласия на проведение исследования до и после лечения были взяты биоптаты кожи из очагов поражения для последующего гистологического исследования.

Контрольную группу составили 10 здоровых женщин и мужчин в возрасте от 18 до 40 лет, у которых также были взяты биоптаты кожи.

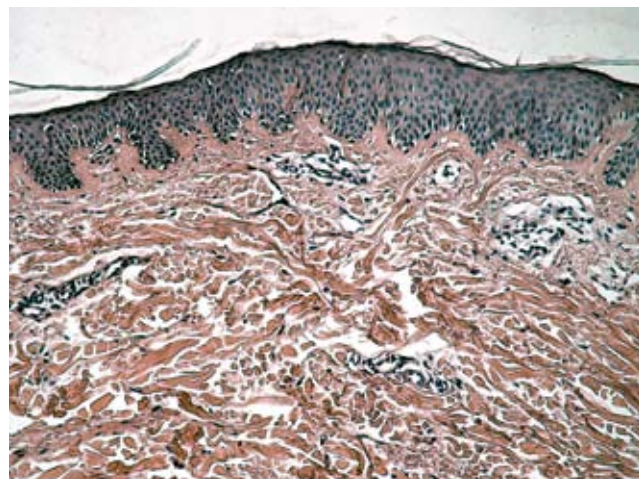
Проводку биоптатов осуществляли по стандартной методике, затем материал заливали в парафиновые блоки. На микротоме изготавливали срезы толщиной 5 мкм, которые расправляли на предметных стеклах. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и толуидиновым синим [15].

Исследование препаратов кожи проводили с использованием светового микроскопа Leica DM4000B при увеличении 100. В гистологических препаратах, окрашенных толуидиновым синим, при увеличении 1000 с масляной иммерсией, в дермальных инфильтратах подсчитывали количество тучных клеток из расчета на 100 клеток инфильтрата [15]. Содержание тучных клеток оценивали в 5 полях зрения. Все полученные результаты документировали, фотографируя цифровой камерой Leica DFC320.

Оценку различий средних значений показателей проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента (по Е. М. Монцевичюте-Эринге). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [16].



а — акантоз эпидермиса. Гиперкератоз с наличием внутрироговых микровезикул. Межклеточный отек в шиповатом слое. Вокруг сосудов дермы умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация



б — эпидермис обычной толщины. Вокруг сосудов сосочковой дермы скудная лимфогистиоцитарная инфильтрация

Рис. 1. Кожа из очага поражения больного атопическим дерматитом до (а) и после (б) лечения. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 1000$

Результаты

Из 44 наблюдавшихся больных в результате проведенного лечения клиническое выздоровление было достигнуто у 10 (22,7%) больных, значительное улучшение — у 16 (36,4%), улучшение — у 15 (34,1%), отсутствие эффекта отмечено у 3 (6,8%) больных.

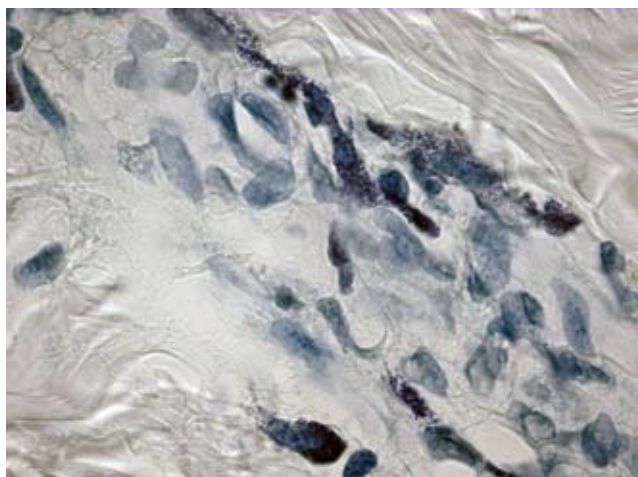
В группе больных, у которых брали биоптаты кожи, клиническое выздоровление было достигнуто у 5 (29,4%) больных, значительное улучшение — у 12 (70,6%). Среднее значение индекса SCORAD снизилось с 74,7 ($M \pm m = 74,7 \pm 1,897$) до 23,8 ($M \pm m = 23,8 \pm 2,859$) балла; в среднем на 69,7% ($p < 0,001$).

При гистологическом исследовании кожи до лечения у всех 17 больных были выявлены изменения, соответствующие периоду обострения атопического дерматита (рис. 1, а): эпидермис был акантоотически утолщен с неравномерным удлинением межсосочковых выростов. Отмечался умеренный ортокератотический гиперкератоз с очаговым паракератозом. В устьях волосяных фолликулов присутствовали рыхлые роговые пробки. Зернистый слой был дифференцирован. В шиповатом слое отмечали межклеточный отек различной степени выраженности, а также равномерное увеличение количества рядов шиповатого слоя (до 10—15) над и между сосочками дермы. В ряде случаев наблюдали формирование спонгиозических очагов. Дермо-эпидермальная граница на всем протяжении выглядела извилистой за счет удлинения сосочков дермы. Кровеносные и лимфатические капилляры дермы были несколько расширены, с умеренно отечным эндотелием. В дерме наблюдали умеренный отек. Преимущественно в сосочковой дерме располагались очаговые и периваскулярные

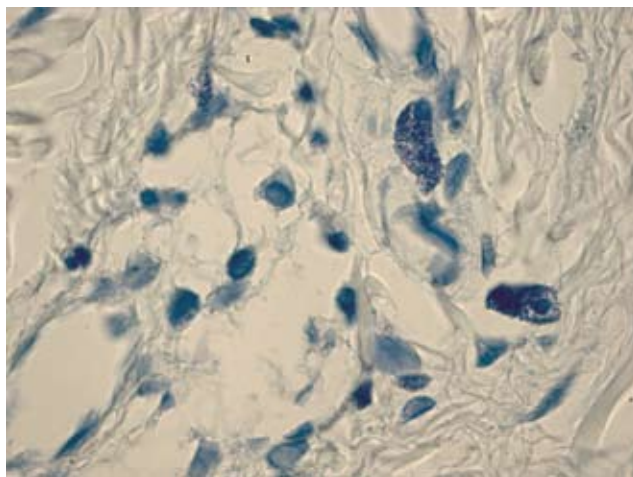
полиморфно-клеточные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, гистиоцитов, единичных эозинофилов и тканевых базофилов.

При изучении гистологических препаратов, окрашенных толуидиновым синим, в составе клеточных инфильтратов дермы обнаруживали тучные клетки (син.: тканевые базофилы, мастоциты) — клетки, метакроматично окрашенные в сиреневый цвет (рис. 2, а), овальной формы, неправильных очертаний, с наличием в цитоплазме обильной зернистости. Часть из них находилась в состоянии дегрануляции: микроскопически обнаруживались клеточные фрагменты различной величины, а в дерме — свободно лежащие базофильно окрашенные гранулы. Среднее количество тучных клеток в коже до лечения варьировало от 6 до 13,8 ($9,7 \pm 0,7$) на 100 клеток инфильтрата. Из них количество дегранулированных клеток варьировало от 1 до 5,8 ($2,2 \pm 0,3$), количество тучных клеток без явлений дегрануляции — от 4 до 11,8 ($7,6 \pm 0,6$).

Количество тучных клеток было также изучено в биоптатах кожи, полученных от здоровых лиц (рис. 3). В результате исследований установлено, что количество тучных клеток в коже больных атопическим дерматитом было статистически значимо выше, чем у здоровых лиц: соответственно $9,7 \pm 0,7$ и $2,38 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). При этом в коже здоровых лиц дегранулированные мастоциты были обнаружены лишь в одном биоптате в количестве 2 клеток на 100 клеток инфильтрата, в то время как в коже больных атопическим дерматитом до лечения тучные клетки в состоянии дегрануляции выявлялись в большинстве полей зрения во всех биоптатах. Этот факт подтверждает активное участие тучных клеток в патогенезе и формировании воспаления при атопическом дерматите, выраженность которого, наряду



а — тучные клетки в периваскулярном инфильтрате



б — единичные тучные клетки в периваскулярном инфильтрате

Рис. 2. Кожа из очага поражения больного атопическим дерматитом до (а) и после (б) лечения. Окраска толуидиновым синим. $\times 1000$

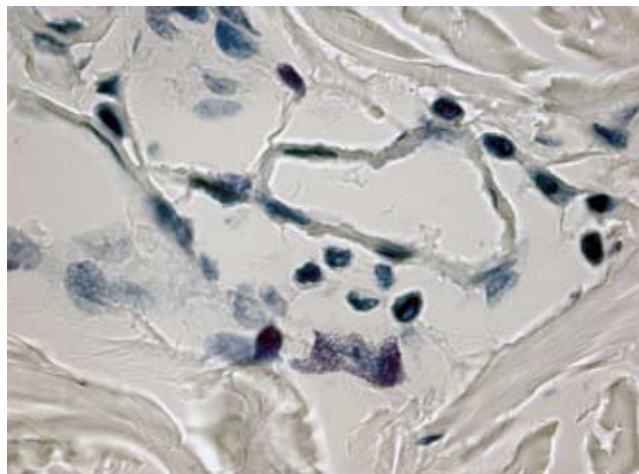


Рис. 3. Кожа здорового человека. Окраска толуидиновым синим. $\times 1000$. Тучная клетка в периваскулярном инфильтрате

с другими факторами, определяет степень тяжести клинических проявлений.

При гистологическом исследовании биоптатов кожи больных атопическим дерматитом после окончания курса узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии наблюдалась положительная динамика морфологических изменений кожи (рис. 1, б). Отмечалось значительное уменьшение толщины эпидермиса. Чешуйки рогового слоя имели более четкую структуру, располагались плотно и более упорядоченно, чем до лечения. Количество рядов шиповатого слоя в большинстве препаратов не превышало 7. Однако у отдельных пациентов с неполным регрессом высыпаний сохранялось умеренно выраженное утолщение шиповатого слоя (не более 10—11 рядов). Дермо-эпидермальная граница четко определялась на всем протяжении биоптатов. В сосочковом слое дермы выявляли скудные лимфогистиоцитарные инфильтраты. Эндотелий сосудов дермы был менее отечен, просветы капилляров не расширены.

При изучении препаратов, окрашенных толуидиновым синим, среди клеток дермальных инфильтратов обнаруживали единичные тучные клетки (рис. 2, б). Среднее количество тучных клеток в коже больных атопическим дерматитом после узкополосной (311 нм) средневолновой фототерапии достоверно снизилось и составило $7,5 \pm 0,6$ ($p < 0,01$). Среди них количество дегранулированных мастоцитов варьировало от 0 до 5 ($2,3 \pm 0,3$), количество клеток без дегрануляции — от 0 до 9 ($5,2 \pm 0,6$). У всех больных уменьшение количества тучных клеток в гистологических препаратах сопровождалось клиническим улучшением кожного процесса. Статистический анализ динамики содержания дегранулированных тучных клеток после узкополосной (311 нм) фототерапии не выявил статистически достоверных различий с исходными показателями ($p > 0,1$).

Наряду с анализом динамики морфологических изменений в коже больных атопическим дерматитом нами было проведено исследование с целью выявления возможного повреждающего действия узкополосной (311 нм) фототерапии на клеточные структуры эпидермиса и дермы. При этом ни в одном из изучаемых биоптатов кожи, взятых у больных атопическим дерматитом после окончания курса фототерапии, каких-либо признаков деструктивного действия узкополосного спектра УФ-лучей на кожу больных атопическим дерматитом обнаружено не было. Целенаправленный поиск в изучаемых биоптатах также не выявил признаков злокачественной трансформации клеток, таких как дисплазия кератиноцитов и меланоцитов с атипией ядер клеток мальпигиевого слоя, инвазивный рост измененных клеток эпидермиса в глуболежащие слои дермы и подкожных тканей, фрагментация коллагеновых волокон, пролиферация соединительнотканной стромы и эндотелиоцитов сосудов.

Тридцать семь больных атопическим дерматитом, получавших узкополосную (311 нм) фототерапию, в последующем наблюдались нами на протяжении от 1,5 до 4 лет. Ни у одного из них клинически не было обнаружено ни новообразований кожи, ни ее предраковых изменений.

Обсуждение

Подробные описания гистологических и гистохимических изменений кожи больных атопическим дерматитом были проведены еще в середине XX века Г. И. Ландой (1957), У. Ф. Левером (1958) и М. М. Желтаковым (1964) (цит. по [17]). Показано, что первоначальные патологические изменения развиваются в дерме. Однако по мере хронизации кожного процесса, появления лихенификации и экзематизации на первый план выходят изменения в эпидермисе, а в дерме они становятся не столь выраженными и проявляются лишь воспалительной инфильтрацией. Часто морфологические изменения в коже возникают еще до появления зуда и высыпаний на коже [17]. Другими авторами (Люшненко М. З. 1959; Машкилейсон Л. Н., 1961; Петрова И. Л., 1968; Беренбейн Б. А., 1971 и др.; цит. по [17]) были выявлены особенности гистологических изменений кожи в зависимости от периода заболевания и выраженности клинических проявлений. Так, при экссудативной форме обычно наблюдался выраженный отек эпидермиса и дермы, спонгиоз и вакуольная дистрофия клеток шиповатого слоя, при лихеноидной форме преобладал акантоз, папилломатоз, тогда как отек был выражен слабо [17].

В ряде публикаций показано, что в зависимости от стадии патологического процесса, а также типа течения заболевания в составе воспалительных инфильтратов отмечается преобладание определенных клеточных субпопуляций [18—22]. В острый период болезни в инфильтратах сосочкового

слоя дермы наблюдается преобладание лимфоцитов (Th2), нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, плазмоцитов, большое количество тучных клеток в фазе дегрануляции. При инфекционном типе течения атопического дерматита отмечается увеличение количества лейкоцитов, при гиперергическом типе — эозинофилов, В-лимфоцитов [18—20]. По мере хронизации кожного процесса в дермальных инфильтратах нарастает количество Th1-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, клеток Лангерганса [21,22].

Механизм действия узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии изучен недостаточно. Известно, что 90 % средневолновых УФ-лучей (УФВ) поглощается эпидермальными структурами кожи, включающими кератиноциты, меланин и клетки Лангерганса, тогда как в дерму проникает не более 10% излучения [10—12]. По мнению ряда авторов, одним из механизмов действия УФ-лучей является непосредственная фотомодификация молекул ДНК, активация перекисного окисления липидов, повреждение белков, активация факторов транскрипции, что приводит к дезорганизации жизненных процессов в клетке и ее гибели [10,30]. Некоторыми авторами предполагается индуцирующее воздействие УФ-излучения на апоптоз клеток воспалительного инфильтрата и кератиноцитов, а также ингибирующее действие на суперантигены микроорганизмов [10—12]. По мнению ряда авторов, абсорбция УФ-излучения кератиноцитами индуцирует *транс-цис-изомеризацию* урुकаниновой кислоты в роговом слое эпидермиса, которая взаимодействует с клетками-мишенями в коже (в основном с фибробластами, клетками Лангерганса) и стимулирует продукцию ими факторов, обладающих противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами (интерлейкин-10, α -меланоцитстимулирующий гормон, простагландин E_2 и др.). При этом подавляется продукция провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , интерлейкин-2) и экспрессия молекул межклеточной адгезии — матриц для образования лимфогистиоцитарных инфильтратов в дерме. Это активирует каскад иммунных реакций в эпидермисе и дерме, приводящих к уменьшению гистологических признаков воспаления кожи: отека, инфильтрации, вазодилатации, утолщения всех слоев кожи, дистрофии клеток [11—13].

В коже здорового человека тучные клетки присутствуют в незначительном количестве и составляют не более 10% всех клеток рыхлой волокнистой соединительной ткани. Неповрежденные тучные клетки в здоровом организме располагаются в стенках органов желудочно-кишечного тракта, матке, молочной железе, тимусе, миндалинах, по ходу кровеносных сосудов микроциркулярного русла (капилляров, артериол, венул и мелких лимфатических сосудов), вокруг капсул волосяных фолли-

кулов, в строме потовых желез, а также свободно, преимущественно в верхней трети дермы [14, 21]. Принято считать, что при отсутствии какого-либо воспалительного процесса в организме или воздействия какого-либо провоцирующего фактора тучные клетки практически не дегранулируют [14,17,21]. В наших исследованиях дегранулированные мастоциты в коже здоровых добровольцев были обнаружены лишь у одного человека в количестве двух клеток, что можно объяснить наличием какого-либо скрыто протекающего сопутствующего соматического заболевания. Резкое усиление дегрануляции тучных клеток наблюдается при воспалении различного генеза, в том числе при атопическом дерматите. Обычно увеличивается как общее число мастоцитов, так и клеток, находящихся в состоянии дегрануляции [17]. Этот факт указывает на активное участие тучных клеток в различных иммунопатологических процессах в качестве не только «платформы» для развития аллергических реакций немедленного типа, но и генератора большого спектра биологически активных веществ, высвобождающихся из мастоцитов при дегрануляции и оказывающих как местные, так и системные эффекты [14].

Имеются единичные работы зарубежных авторов, в которых обсуждается высокая чувствительность тучных клеток к УФ-излучению, под действием которого в них уменьшается продукция провоспалительных цитокинов [23,24]. Однако ни в отечественной, ни в зарубежной литературе нам не встретились сведения, касающиеся динамики количественного состава тучных клеток в коже больных атопическим дерматитом на фоне узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии.

Одним из важнейших факторов, учитываемых при внедрении того или иного нового метода лечения, является его безопасность для здоровья больного. За рубежом метод узкополосной (311 нм) фототерапии больных атопическим дерматитом применяется сравнительно недолго [7—13, 30, 31]. В отечественной и зарубежной литературе обсуждается вопрос о возможности малигнизующего действия на кожу различных видов ультрафиолетовой терапии [10—12, 30]. По результатам ряда зарубежных исследований [30—34], при схожем клиническом эффекте с ПУВА-терапией канцерогенный эффект узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии несколько менее выражен. Однако наблюдение в течение 15—20 лет за большой популяцией больных (до 3000) псориазом, атопическим дерматитом, витилиго, хронической пигментной крапивницей и некоторыми другими дерматозами, которые получали ранее узкополосную (311 нм) фототерапию, выявило отдельные случаи развития у этих пациентов базально-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, меланомы и др. [33, 36]. В нашей стране использование узкополосного (311 нм) УФ-излучения для лечения больных атопическим дерматитом толь-

ко начинается [29, 35]. При этом работ, посвященных изучению безопасности применения узкополосного (311 нм) диапазона УФ-света в терапии больных atopическим дерматитом, мы не встретили. Наши исследования, базирующиеся на анализе структурных изменений кожи больных atopическим дерматитом под влиянием узкополосного (311 нм) УФ-излучения, а также на наблюдениях за 37 больными на протяжении от 1,5 до 4 лет, свидетельствуют об относительной безопасности узкополосной (311 нм) фототерапии в примененных нами дозах облучения. Однако с учетом данных зарубежной литературы большие, получившие узкополосную (311 нм) фототерапию, нуждаются в последующем наблюдении для своевременного обнаружения у них злокачественных трансформаций кожи [30—34].

Выводы

1. На основании мониторинга морфологических изменений пораженной кожи у 17 больных atopическим дерматитом установлено выраженное нормализующее действие узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии на патологический процесс, включая изменения в эпидермисе и дерме (гиперкератоз, акантоз, воспалительный клеточный инфильтрат и состояние кровеносных сосудов).

2. В процессе лечения больных atopическим дерматитом узкополосным (311 нм) средневолновым ультрафиолетовым облучением обнаружено статистически значимое снижение в очагах поражения количества тучных клеток с $9,7 \pm 0,7$ до $7,5 \pm 0,6$ ($p < 0,01$), что является аргументом в пользу его нормализующего действия на эту клеточную популяцию.

3. Выявленное нормализующее влияние узкополосной (311 нм) фототерапии на патологически измененные клеточные структуры дермы и эпидермиса, включая содержание тучных клеток, свидетельствует о противовоспалительном действии данного диапазона УФ-излучения на кожу больных atopическим дерматитом.

4. При наблюдении больных в сроки от 1,5 до 4 лет ни у одного из них не было обнаружено малигнизующего действия узкополосной (311 нм) средневолновой фототерапии на кожу. Тем не менее, основываясь на данных литературы, следует признать целесообразным рекомендовать проведение периодических осмотров этой категории больных для своевременного выявления предраковых изменений и злокачественных новообразований кожи.

Литература

1. Кочергин Н. Г. Основные аспекты патогенеза, клиники и современной терапии atopического дерматита. Автореф. дис. д-ра мед. наук: Москва, 2001.
2. Скрипкин Ю. К., Суворова К. Н. Нейродермит atopический / Скрипкин Ю. К., Суворова К. Н. // Кожные и венерические болезни: рук-во для врачей. Изд. 2-е. М., 1999. Т. 2. С. 23—47.
3. Сергеев Ю. В., Иванов О. Л., Потекаев Н. С., Караулов А. В., Новиков Д. К., Земсков В. М., Сергеев А. Ю., Малышев В. С. Atopический дерматит. Рук-во для врачей; под ред. Ю. В. Сергеева. М.: Медицина для всех, 2002. 183 с.
4. Hijnen D. J., Nijhuis E., Bruin-Weller M., Holstege F., Koerkamp M. G., Kok I., Bruijnzeel-Koomen C., Knol E. Differential expression of genes involved in skin homing, proliferation, and apoptosis in CD4+ T cells of patients with atopический дерматит // Journal of Investigative dermatology. 2005 Feb (132). P. 98—101.
5. Yoon H., Youn J. 16th Congress of EADV/2007 May. Abstracts. P. 1066.
6. Berth-Jones J., Graham-Brown R. A., arks R. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in severe adult atopический дерматит. // Br. J. Dermatol. 1997. Vol. 136. P. 76—81.
7. Selvaag E., Caspersen L., Bech-Thomsen N., Wulf H. C. Optimized UVB treatment of atopический дерматит using skin reflectance measurements. A controlled, left-right comparison trial. // Acta Dermatol. Venerol. 2005. Vol. 85. P. 144—146.
8. Ferguson J. TL-01: Indications and outcomes. Abstract. 15th Congress of European Academy of Dermatology and Venerology. 2006 Oct.
9. Kuhl J. T. Narrowband UVB phototherapy for hand and foot dematoses. Abstract. 15th Congress of European Academy of Dermatology and Venerology. 2006 Oct.
10. Bhavani Meduri N., Vandergriff T., Rasmussen H., Jacobe H. Phototherapy in management of atopический дерматит: a systematic review. // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2007. Vol. 23. P. 106—112.
11. Weichenthal M., Schwarz T. Phototherapy: How does UV work? // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2005. Vol. 21; № 5. P. 260—266.
12. Yule S., Dawe R. S., Cameron H., Ferguson J., Ibbotson S. H. Does narrow-band ultraviolet B phototherapy work in atopический дерматит through a local or a systemic effect. // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2005; Vol. 21. P. 333—335.
13. Mutou Y., Ibuki Y., Kojima S. Immunomodulatory effects of ultraviolet B irradiation on atopический дерматит in NC/Nga mice. // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2007. Vol. 23. P. 135—144.
14. Акимов В. Г., Альбанова В. И., Богатырева И. И. и др. Патология кожи. В 2 т. Под ред. В. Н. Мордовцева, Г. М. Цветковой. М.: Медицина, 1993. 336 с.
15. Волкова О. В., Елецкий Ю. К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 1982. 304 с.
16. Мондичевич-Эринге Е. М. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // Патолофизиол. и экск. терапия. 1964. № 4. С. 71.
17. Потоцкий И. И., Гребенников В. А., Коляденко В. Г. Нейродермит. — Киев: Здоровья, 1986. 136 с.
18. Корнейн Р. Х., Асгар С. С. Иммунология и болезни кожи. Пер. с англ. — М.: Медицина, 1993. 256 с.
19. Кунгуров Н. В. Особенности типов течения atopического дерматита. Принципы терапии. Автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва, 1998 г.
20. Roche C., de Monbenge J., Sarfati M. et al. Characterisation of cellular infiltrates in skin lesion of atopический дерматит by means of monoclonal antibodies // Dermatologica. 1984. Vol. 169; № 6. P. 330—338.
21. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов А. М., Мордовцев В. Н. Патоморфология болезней кожи. Рук-во для врачей. М.: Медицина, 2003. 496 с.
22. Феденко Е. С. Atopический дерматит обоснование поэтапного подхода к терапии // Consilium medicum. 2001. № 3. с. 176—184.
23. Guhl S., Stefaniak R., Strathman M., Babina M., Piazena H., Henz B. M., Zuberbier T. Bivalent effect of UV light on human skin mast cells — low-level mediator release at baseline but potent suppression upon mast cell triggering // J. Invest. Dermatol. 2005. Vol. 124. P. 453—456.
24. Moormann C., Artuc M., Pohl E., Varga G., Buddenkotte J., Vergnolle N., Brehler R., Henz B., Schneider S., Luger T., Steinhoff M. Functional characterization and expression analysis of the proteinase-activated receptor-2 in human cutaneous mast cells // Journal of Investigative dermatology. 2005 July. Vol. 118; № 2, P. 335—338.

25. Коростовцев Д. С., Макарова И. В., Ревакина В. А., Горланов И. А. Индекс SCORAD — стандартизированный метод оценки поражения кожи при atopическом дерматите. // Аллергология. 2000. № 3.
26. Атопический дерматит: наружная терапия. Иллюстрированный атлас под ред. акад. РАМН Хайтова Р. М. и члена-корр. РАМН, проф., Кубановой А. А. М., 2002. 67 с.
27. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // Dermatology. 1993. Vol. 186; № 1. P. 23—31.
28. European Task Force on Atopic Dermatitis: the SCORAD index // Dermatology. 1993. Vol. 186; P. 23—31.
29. ФГУ ЦНИКВИ. Лечение больных псориазом, atopическим дерматитом и витилиго узкополосным средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм: Медицинская технология / Кубанова А. А., Самсонов В. А., Волнухин В. А. и др. // Вестн. дерм. венерол. 2005. № 3. С. 17—20.
30. Clayton T. H., Clark S. M., Turner D., Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy // Clin. and Exp. Dermatol. 2007. Vol. 32: P. 28—33.
31. Grundmann-Kollmann M., Behrens S., Podda M., Peter R. U., Kaufmann R., Kerscher M. Phototherapy for atopic eczema with narrow-band UVB // J. Amer. Acad. Dermatol. 1999; Vol. 40. P. 995—997.
32. Blyumin M. L., Yu S., Kirsner R. S. Insight into photocarcinogenesis // J. Invest. Dermatol. 2007. Vol. 127. P. 2700.
33. Hearn R. M., Kerr A. C., Rahim K. F. et al. Incidence of skin cancer in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy // Br. J. Dermatol. 2008. Vol. 159. P. 931—935.
34. Jung E. J., Kawai T., Park H. K. et al. Identification of ultraviolet B-sensitive genes in human peripheral blood cells. // J. Med. Invest. 2008. Vol. 55. P. 204—210.
35. Богдельникова А. Е. Комплексное лечение больных atopическим дерматитом с применением селективной фототерапии 311 нм и комплекса средств лечебной косметики / Богдельникова А. Е., Олисова О. Ю., Владимиров В. В., Микрюков А. В. // Consilium medicum, приложение к журн. 2006. С. 20—22.
36. Hearn R. M., Dawe R. S., Kerr A. et al. Is the a skin cancer risk with narrowband ultraviolet B phototherapy? Preliminary data from the second phase of the Dundee follow-up study // Br. J. Dermatol. 2006. Vol. 155. P. 866—867.

Галадерм®

Уникальное средство природного происхождения,
ПРЕДОТВРАЩАЮЩЕЕ образование всех видов
 патологических рубцов.

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







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

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

Реклама. Не является лекарством. Лицензия № 77.01.12.915.П.000708.01.07 от 15.01.2007 года.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ЛИЧНОСТНО-ХАРАКТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С РУБЦОВЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ КОЖИ

И.Г. ШАКУРОВ, И.Б. ГЛУБОКОВА, А.И. ТАБАШНИКОВА

PSYCHO-EMOTIONAL STATUS AND PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTIC PATIENTS OF CICATRIX'S
ILDAR G. SHAKUROV, IRINA B. GLUBOKOVA, ASIA I. TABACHNIKOVA

Об авторах:

И.Г. Шакуров, главный врач, д.м.н., профессор, Самарский ОКВД (Самара);

И.Б. Глубокова, врач-дерматовенеролог, Самарский ОКВД (Самара);

А.И. Табашникова, врач-дерматовенеролог, Самарский ОКВД (Самара).

Рубцовые деформации кожи, обусловленные различными эндогенными и экзогенными факторами, являются актуальной проблемой медицины. Косметическая составляющая рубцов приводит к выраженному психоэмоциональному дисбалансу, детерминированному постоянным психологическим стрессом, вызывает длительные и труднокупируемые психопатические состояния, оказывающие отрицательное влияние на соматическое здоровье в целом.

Ключевые слова: рубцы, кожа, терапия.

The cicatrix's deformations of skin causes various endogenic and exogenic factors, are a serious problem of medicine. The cosmetic component of cicatrix's new formations leads to expressed Psycho-emotional disbalance, determinated constant psychological stresses causes the long and difficultly-stopped psychopathic conditions rendering negative influence on somatic health as a whole.

Key words: treatment, cicatrix's, live quality of patients.

Рубцовые деформации кожи, вызванные различными эндогенными и экзогенными факторами, являются актуальной проблемой медицины [1—3]. Высокая популяционная частота рубцов, являющихся следствием операционных осложнений, ожоговых и механических травм, дерматозов инфекционного и неинфекционного генеза, онкологической патологии, обуславливает прирост заболеваемости во всем мире [4, 5].

Образование рубцов способствует возникновению у больных функциональных нарушений на уровне органов и систем, связанных с наличием контрактур, болевого синдрома, снижением активности опорно-двигательного аппарата [6—9]. Располагаясь на видимых участках кожи, рубцы искажают привычное эстетическое восприятие пациента со стороны окружающих его людей, что негативно отражается на его социальной адаптации в обществе и качестве жизни [10, 11]. Вариации клинического течения рубцовой болезни и гистологический полиморфизм рубцов вызывают споры в научной среде как в плане классификационных признаков, так и в определении стратегии и тактики лечебно-профилактических, диагностических и реабилита-

ционных мер [12, 13]. Косметическая составляющая рубцовых деформаций приводит к выраженному дисбалансу, детерминированному постоянным психологическим стрессом, вызывает длительные, труднокупируемые психопатические состояния, оказывающие отрицательное влияние на соматическое здоровье в целом [14, 15]. Эти обстоятельства послужили основой для проведения наших исследований и определили цель и задачи работы.

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности лечения рубцовых новообразований кожи на основе учета психоэмоционального состояния пациентов и деонтологических принципов. В задачи исследования входило изучение психического статуса и личностно-ориентированных характеристик пациентов с рубцовыми изменениями кожи, оценка их влияния на клинику и характер течения заболевания; разработка научно обоснованных подходов к психотерапевтической коррекции в качестве структурного элемента в комплексной терапии рубцов.

Материал и методы

Клинические исследования проведены на базе Центра лечебной косметологии Самарского областного кожно-венерологического диспансера в период 1997—2007 гг. С целью выявления особенностей

Таблица 1

Распределение обследованных по полу и возрасту

Группа	Кол-во больных	Пол		Возраст			
		муж.	жен.	<24 лет	25–44 года	45–59 лет	60–74 года
Контрольная	20	9	11	2	9	6	3
Больные НР	48	42	6	5	9	21	13
Больные ГР	56	41	15	0	3	33	20

Таблица 2

Распределение больных по длительности заболевания

Группа	Число больных	Длительность заболевания					
		<1 года	1–3 года	3–5 лет	5–10 лет	10–20 лет	> 20 лет
ГР	56	15	17	13	11	0	0
НР	48	12	13	9	8	5	1

психоэмоциональной сферы изучаемого контингента больных (табл. 1, 2) в наше исследование входило:

1) установление личностных особенностей и актуального психического состояния 48 больных с нормотрофическими рубцами (НР) и 56 пациентов с гипертрофическими и келоидными рубцами (ГР);

2) выявление патологических отклонений в психосоматическом статусе больных с рубцами;

3) психотерапевтическая коррекция лиц, прошедших тестирование.

Посредством вопросника ММРП [16] было анкетировано 20 здоровых лиц и 104 пациента, обратившихся по поводу рубцов различного генеза. ММРП содержит 13 основных шкал (3 контрольные и 10 клинических), дающих возможность измерить степень выражения психопатологических явлений и тенденций: L — лжи, F — достоверности, K — корректности; а также I — ипохондрии, II — депрессии, III — истерии, IV — психопатии, V — мужественности-женственности, VI — паранойальности, VII — психастении, VIII — шизоидности, IX — гипомании, X — социальной интраверсии.

Цветовой тест Люшера относится к числу проективных психодиагностических методов [17], определяющих психологическую структуру больного и использующихся при прогнозировании психосоматических заболеваний. Тест исследует эмоционально-аффективную сферу и ряд характерологических свойств пациента, поэтому был применен вместе с другими психодиагностическими методами, в том числе описанными в [18].

Для изучения самооценки применяли метод Дембо — Рубинштейна в модификации Т. М. Габриэля (1980) [19]. Этот прием используется для выявле-

ния особенностей самооценки и сознания болезни. Техника проведения заключается в следующем. Испытуемому предлагаются две таблицы, на которых представлены 4 «лестницы». Лестницы обозначают здоровье (I), умственное развитие (II), характер (III) и счастье (IV). Если условно на лестнице «здоровья» поместить всех людей, то на верхней, 10-й ступени лестницы будут располагаться «самые здоровые», а на нижней, 1-й ступени — «самые больные». По аналогичному принципу расположатся люди на остальных лестницах. Пациенту предлагают указать свое место на ступенях всех лестниц. На первом этапе испытуемому предлагалось указать ступень каждой лестницы, которая соответствует (по его мнению) его уму, здоровью, характеру, счастью. На втором этапе по ходу беседы выясняли представление испытуемого о его здоровье и болезни, умственных способностях, характере, счастье и несчастье. Всем исследуемым задавались следующие основные вопросы:

- Каких людей Вы считаете здоровыми, умными, с хорошим характером?
- Каких людей Вы считаете больными, глупыми, с плохим характером, несчастливными, счастливыми?
- Как Вы понимаете здоровье, ум, характер, счастье?
- Почему Вы выбрали ступень лестницы «здоровье» или лестницы «ум»?
- Чего Вам не хватает, чтобы быть здоровым и счастливым?

Помимо этих вопросов в ходе беседы для уточнения смысла ответов мы задавали и дополнительные вопросы, что позволило более объективно оценить

уровень самооценки и проанализировать результаты беседы. У здоровых людей, независимо от их самооценки и объективной жизненной ситуации, обнаруживается позиционная тенденция к точке «чуть выше середины» [19], что соответствует точке между 5-й и 6-й ступенью лестниц.

Статистическую обработку полученных данных проводили на ПЭВМ типа IBM PC (Pentium-IV) с вычислениями взвешенной среднеарифметической (\bar{X}), среднего квадратичного отклонения, ошибки средней арифметической, доверительного коэффициента (T_p) и критерия значимости при его уровне не ниже $p < 0,05$ по программам MathCAD v. 5.0., Microsoft E-Excel XP, SuperCALC, Statsoft Statistica. В ряде случаев для более точного вычисления значимости различий долей (процентов) полученных результатов в сравниваемых группах использовали F -критерий (метод углового преобразования Фишера — Снедекора). Выполнение условия Фишера давало право проводить сравнение результатов исследования с помощью критерия Стьюдента. Результаты исследований, представленные на рисунках и в таблицах, статистически обработаны (уровень статистической значимости $p < 0,05$).

Результаты исследований

При рассмотрении усредненного профиля ММРІ все шкальные данные в группе контроля находились в пределах нормы.

В усредненном профиле группы больных ГР все шкальные показатели находились выше установленной нормы, при этом основным показателем являлась шкала депрессии. Групповой показатель по шкале F у больных ГР был значительно выше (табл. 3). Это указывает на характерные для больных особенности, такие как: явно выраженное беспокойство, трудности в установлении interpersonalных взаимоотношений, потребность в получении помощи, внутренняя напряженность, плохо организованная активность, склонность к аффектам, что определяется тяжестью и длительностью заболевания (рубцовая болезнь). В целом повышение шкалы F связано с расстройством эмоционально-аффективной сферы, которое может меняться в соответствии с изменением психического состояния. Исходя из этого, шкала F использована нами в качестве базисного критерия для определения психоэмоционального состояния больного в динамике.

Таблица 3

Средние количественные показатели шкал ММРІ

Шкала ММРІ	Контрольная группа ($n=20$)		Группа больных ГР ($n=56$)		Группа больных НР ($n=48$)	
	средние показатели	стандартные отклонения	средние показатели	стандартные отклонения	средние показатели	стандартные отклонения
L	50,4	1,46	56,5	2,50	51,7	3,06
F	66,5	1,56	75,0	2,43	71,9	2,60
K	55,6	1,84	55,0	2,47	52,1	1,72
I	55,6	1,96	78,4	3,69	67,3	3,20
II	62,6	2,38	83,0	3,12	69,8	2,99
III	57,8	2,02	72,2	3,11	62,2	3,31
IV	61,7	2,67	71,0	3,10	69,7	3,04
V	54,6	1,68	54,7	2,25	55,3	2,27
VI	59,0	1,99	66,1	2,91	61,8	3,81
VII	57,8	2,11	70,8	2,33	64,7	2,52
VIII	63,2	2,61	77,7	2,63	72,2	2,59
IX	60,0	2,02	64,3	2,36	63,8	2,26
X	52,7	1,81	56,3	1,77	56,2	1,60

Примечания:

ММРІ содержит 13 основных шкал, дающих возможность измерить степень выражения психопатологических явлений и тенденций, в т. ч. контрольные:

L — лжи, F — достоверности, K — корректности;

а также клинические:

I — ипохондрии, II — депрессии, III — истерии, IV — психопатии, V — мужественности-женственности,

VI — паранойяльности, VII — психастении, VIII — шизоидности, IX — гипомании, X — социальной интраверсии.

Данные примечания относятся и к таблицам 4—6 и 8.

Таблица 4

Достоверность различий между данными групп здоровых лиц и больных ГР

Шкала ММРІ	Средние шкальные показатели		T	P
	контрольная группа	группа больных ГР		
L	50,4	56,5	1,9	—
F	66,5	75,0	2,9	< 0,05
K	55,6	55,0	0,1	—
I	55,6	78,4	5,4	< 0,05
II	62,6	83,0	5,2	< 0,05
III	57,8	72,2	3,9	< 0,05
IV	61,7	71,0	2,3	< 0,05
V	54,6	54,7	0,1	—
VI	59,0	66,1	1,9	< 0,05
VII	57,8	70,8	4,1	—
VIII	63,2	77,7	3,9	< 0,05
IX	60,0	64,3	1,4	
X	52,7	56,3	1,4	

От здоровых лиц больные ГР отличались показателями I, II, III, IV, VI и VIII основных шкал (табл. 4). Высокие показатели по шкале ипохондрии указывают на то, что для больных ГР характерны чрезмерная концентрация внимания на собственных телесных дефектах и состоянии своего здоровья. Это последнее обстоятельство еще более ограничивает интерперсональные взаимоотношения и рамки деятельности человека. Больные фиксируются на своем физическом состоянии, скептически смотрят на лечебный процесс, характеризуются ригидностью, устойчивостью аффективных переживаний, избытком соматических жалоб, эгоистическими тенденциями, напряженностью, требовательностью к окружающим, отрицательным отношением к возможностям медицины и эффективности какого-либо лечения.

Для 80,8% больных ГР характерны ипохондрическая фиксация, высокий уровень беспокойства, трудности социальной и самоадаптации. В профиле больных ведущей является шкала депрессии. Усредненный показатель этой шкалы равен 83 баллам. Полученные результаты свидетельствуют, что у больных ГР отмечается четко выраженное депрессивное состояние, связанное с наличием косметического дефекта, а также с кажущейся больному невозможностью полноценного излечения. Это дает право судить о характерных для данной категории больных особенностях, таких как эмоциональная возбудимость, высокий уровень беспокойства, внутренняя напряженность, заниженная самооценка, пессимистическая оценка перспективы, замкнутость, апатия, чувство вины. Эти пациенты стараются избегать контактов с внешним миром в общепринятой обстановке, в результате чего создается социальная дистанция. Внешне они оставляют впечатление

социально изолированных людей, хотя в действительности же в них выражено стремление к симбиозу и общению с людьми, потребность глубоких и длительных с ними взаимоотношений. Депрессия, выявляемая у больных из группы ГР, может быть объяснена как степенью тяжести основного процесса и наличием рубцов, так и крайне отрицательной установкой людей к конкретному косметическому дефекту. Депрессивное состояние, с одной стороны, может быть рассмотрено как результат, вызванный самим фактом наличия рубца, а с другой стороны, можно допустить, что депрессивные переживания являются отражением преморбидного характерологического статуса, формирующегося на протяжении жизни человека.

Средние количественные показатели шкалы истерии статистически значительно отличаются от соответствующих шкальных показателей здоровых лиц. Высокие данные по этой шкале указывают на то, что неблагоприятные соматические состояния сочетаются с отрицательной тенденцией существующих трудностей в социальной адаптации. С характерологической точки зрения для этой группы больных свойственны демонстративное поведение, стремление находиться в центре внимания, иметь всеобщее признание, принимать любую поддержку. Высокие показатели шкалы истерии указывают на хорошие возможности устранения тревоги. Но у больных такая возможность заблокирована ярко выраженной депрессивной симптоматикой, которую следует рассматривать не как созданное опеределенной ситуацией состояние, а как преморбидную структурную характеристику диспозиционного значения.

Для 61,5% пациентов с ГР характерны психопатические тенденции, что указывает на игнори-

рование социальных и морально-этических норм, свойственных молодому возрасту. Однако данный факт с успехом контролируется, о чем говорит повышение показателей II и VII шкал усредненного профиля. С характерологической точки зрения они указывают на особенности личности, такие как импульсивность и неустойчивость интересов к заболеванию и поставленным на излечение целей, невозможность делать нужные выводы из прошлого опыта, что обуславливает повторение внутренних конфликтов, поверхностность и неустойчивость интерперсональных взаимоотношений, тенденцию переоценки собственных возможностей (как в положительном, так и в отрицательном направлении). Это мешает пациенту осуществлять постановку целей и задач, адекватных собственным возможностям, направленных на положительную мотивацию к излечению. Такие расхождения между воображаемыми и реальными возможностями являются основами для фрустрации в большинстве жизненных ситуаций.

Полученные результаты четко указывают на то что у больных ГР имеются явные психоэмоциональные трудности в процессе приспособления к социальной среде. Высокие показатели по шкале психастении указывают на то, что для них характерны навязчивое беспокойство и напряженное состояние. Психастеническая симптоматика отмечается у 61,5% больных. Обращает на себя внимание существование низкого уровня вытеснения, поэтому даже незначительные жизненные явления попадают в центр внимания больного и становятся причиной напряженности и беспокойства. Наличие дефекта на коже вызывает определенную изоляцию пациента, обуславливает беспокойство относительно значимости своей личности и является основой для отрыва от среды и аффективных реакций. Это перманентное переживание косметического недостатка в привычной социальной среде и неудовлетворение потребности взаимоотношений с людьми становятся основой беспокойства и подавленности у больных с ГР.

У больных НР также отмечались более высокие шкальные показатели по сравнению с контрольной группой (табл. 5). Статистическая обработка показала, что значительные различия между данными этих групп отмечались на I, II, IV, VII, VIII шкалах.

Больные ГР в большей степени, чем больные НР, отличались от практически здоровых людей особенностями структуры личности и эмоционально-аффективной сферы (табл. 6).

Анализ различий данных в этих группах дал нам возможность судить о том, какими особенностями отличаются больные НР от здоровых лиц и от больных ГР. Усредненные профили сравниваемых групп почти не отличались друг от друга конфигурацией. Значимые различия установлены только на I, II и III шкалах. Для больных НР была харак-

терна как ипохондрическая, так и депрессивная симптоматика. Данное обстоятельство позволяет сделать вывод о характерных личностных особенностях больных НР.

В основе психического статуса больных НР лежит чрезмерная концентрация на собственных телесных недугах и состоянии собственного здоровья, ригидность аффективных переживаний и подавленность, сужение социальных контактов и интересов, эмоциональная напряженность, пессимистическое отношение к будущему, заниженная самооценка, замкнутость, импульсивность, неуверенность в собственных возможностях, трудности принятия решений. Следует подчеркнуть, что в отличие от больных ГР все вышесказанное не является патологическими отклонениями, а только указывает на существующие характерологические, поведенческие и эмоционально-аффективные свойства.

Учитывая отсутствие подобных данных в литературе, можно утверждать, что нами установлена достоверная разница между усредненными профилями больных рубцовыми деформациями различного генеза и здоровых лиц. Больные ГР от практически здоровых людей отличаются показателями шкал ипохондрии (I), депрессии (II), истерии (III), психопатии (IV), психастении (VII), шизоидности (VIII) и шкалы достоверности (F), а больные НР — показателями шкал ипохондрии (I), депрессии (II), психопатии (IV), психастении (VII). Повышение показателей по указанным шкалам более четко выражено у больных ГР, чем у больных НР.

Для всех больных с рубцовыми деформациями характерны: тенденция к твердой защите принятых социальных норм и стандартов поведения, неуверенность в собственных возможностях, низкая конформность, трудности в межличностных взаимоотношениях, высокий уровень тревожности, потребность в получении помощи, внутренняя напряженность и конфликтность, неудовлетворенность социальным статусом и существующей ситуацией, требовательность к близким и окружающим, апатия, чувство вины, психоэмоциональные и моральные трудности приспособления к социальной среде.

Состояние эмоциональной аффективной сферы человека для течения ряда дерматокосметологической патологии имеет первостепенное значение. От наличия у пациента мотивационной установки на излечение зависит в немалой степени исход того или иного заболевания. Не вызывает сомнения тот факт, что прогноз заболевания во многом определен особенностями эмоциональной сферы личности больного. Это свидетельствует о необходимости применения методов психологической коррекции в комплексной терапии больных, страдающих рубцами различного генеза. Однако без учета типичных и индивидуальных особенностей эмоционально-аффективной сферы больных ГР и НР невозможно эф-

Таблица 5

Достоверность различий между данными групп здоровых лиц и больных НР

Шкала ММРІ	Средние шкальные показатели		T	P
	контрольная группа	группа больных НР		
L	50,4	51,7	0,4	—
F	66,5	71,9	1,8	—
K	55,6	52,1	1,4	—
I	55,6	67,3	3,1	<0,05
II	62,6	69,8	2,1	<0,05
III	57,8	62,2	1,1	—
IV	61,7	69,7	2,1	<0,05
V	54,6	55,3	0,2	—
VI	59,0	61,8	0,6	—
VII	57,8	64,7	2,1	<0,05
VIII	63,2	72,2	2,4	<0,05
IX	60,0	63,8	1,2	—
X	52,7	56,2	1,4	—

Таблица 6

Достоверность различий между групповыми показателями больных ГР и НР

Шкала ММРІ	Средние количественные показатели		T	P
	группа больных ГР	группа больных НР		
L	56,5	51,7	1,2	—
F	75,0	71,9	0,9	—
K	55,0	52,1	1,2	—
I	78,4	67,3	2,3	<0,05
II	83,0	69,8	3,1	<0,05
III	72,2	62,2	2,2	<0,05
IV	71,0	69,7	0,3	—
V	54,7	55,3	0,2	—
VI	66,1	61,8	0,9	—
VII	70,8	64,7	1,8	—
VIII	77,7	72,2	1,5	—
IX	64,3	63,8	0,2	—
X	56,3	56,2	0,1	—

фективное проведение социально-психологической реабилитации. Именно этим был обусловлен наш интерес к изучению особенностей эмоционально-аффективной сферы больных с рубцами.

Усредненные профили цветового теста Люшера у исследованных нами групп отличались друг от друга рядом особенностей. Для уяснения сущности различий между полученными результатами мы провели сравнительный анализ по каждой позиции в отдельности (табл. 7).

Анализ данных групп показал, что в усредненном профиле здоровых лиц на первых позициях находятся желтый и синий цвета. Эти позиции указывают на те приемы активности человека, которые он использует в процессе стремления к цели. Струк-

турное значение желтого и синего цветов на этих позициях определяется как «эмоциональная независимость», а сочетание цветов указывает на надежду найти понимание со стороны других лиц. Данные факты ясно указывают на то, что здоровый человек хорошо ориентирован в социальной среде, без всякого страха вступает в контакт с другими людьми, что определяет его готовность оказать им помощь.

В профиле больных ГР на первых двух позициях даны синий и коричневый цвета. Структурное значение этих цветов определяется как «чувственная легкость и пассивная привязанность». Это указывает на то, что ощущения покоя и безопасности пациентам можно добиться, лишь устранив состояние физического дискомфорта и обеспечив себе

Таблица 7

Усредненные профили исследованных групп

Группа	Позиции			
	1—2	3—4	5—6	7—8
	+	×	=	—
Здоровые лица (контроль), (n=20)	4,1	2,3	7,8	5,6
Больные ГР (n=56)	1,6	3,4	5,7	2,8
Больные НР (n=48)	3,1	4,7	2,5	8,6

внимание со стороны окружающих. Они нуждаются во внимательном отношении и любовной заботе, боятся пустоты и одиночества. При наличии рубцовой деформации, уродующей эстетический облик человека, он психологически ощущает потребность в сочувствии и сострадании окружающих его людей. Именно в удовлетворении этой потребности больной черпает эмоциональные силы в борьбе с косметическими дефектами. Все это ясно указывает на пассивность больных в целом, ощущение ими чувства безысходности, которое превалирует над остальными эмоциями с каждым новым рецидивом заболевания. Активность носит самозащитный характер: больные обращены не к будущему, а к прошлому, поэтому их активность направлена на облегчение собственного физического страдания.

Результаты позиций 3 и 4 свидетельствуют о ситуации, в которой человек рассматривает «сам себя», они дают информацию о тех действиях, которые подсказывает человеку созданная ситуация. Данные группы контроля в основном подчеркивают силу и психологическое упорство, несмотря на противодействие и возникновение мыслей, ставящих дальнейшие успехи под сомнение. Для здоровых лиц характерно «чувство хозяина», владеющего текущей жизненной ситуацией.

В профиле больных НР в указанных позициях представлены красный и желтый цвета. Сочетание этих цветов указывает на непостоянство и «стремление к новому». Больным необходимо чувствовать, что события развиваются в желанном для них направлении, а при отсутствии такого чувства нарастает раздражение, вызывающее непостоянство и дезорганизацию поведенческой деятельности.

Цвета, расположенные в 7 и 8-й позициях (=7=8), показывают, что сложившиеся обстоятельства вынуждают здоровых людей идти на компромиссы и временно отказаться от некоторых удовольствий. Эти позиции указывают на те потребности, которые по определенным причинам должны подавляться, так как их реализация может привести человека к неблагоприятному для него положению. В профиле здоровых людей в последних позициях представлены фиолетовый и коричневый (–5–6) цвета.

Физиологическая интерпретация такого результата указывает на наличие небольшого стресса, вызванного необходимостью постоянно поддерживать жизненный тонус на «высоких оборотах».

В профиле больных НР в позициях 7 и 8 даны фиолетовый и серый цвета. Физиологической интерпретацией полученного результата является проявление нетерпения и возбуждения. Психологическая интерпретация указывает на наличие у больных ярко выраженной потребности в сочувствии и понимании окружающих, которых им недостает, поэтому они до конца используют каждую открывающуюся перед ними возможность восполнить указанный дефицит.

Функция + дает возможность вникнуть в так называемую актуальную проблему. Данные группы контроля (+4—6) показывают, что здоровые лица не до конца удовлетворены существующим положением вещей, имеют выраженную потребность освободиться от проблем, забот, ограничений и надежд или ожидание большего счастья, направленного в будущее.

Функция + больных ГР представлена показателями +1—8, что указывает на необходимость достижения устойчивого и спокойного состояния, которое способствовало бы освобождению их от тревоги, мешающей удовлетворению актуальных потребностей. Следовательно, у них существует потребность восстановления душевных и физических сил.

Больные НР могут быть охарактеризованы как индивидуумы, которые хотят жить полной жизнью, желают, чтобы их деятельность принесла успехи и победы. При этом они отдают предпочтение спокойному и упорядоченному окружению, свободному от беспокойства и огорчения. Наличие рубцов оценивается ими как болезнь, мешающая им упрочить свое положение. Они считают, что от окружения получают меньше того, что им причитается, а среди близких и знакомых нет людей, у которых они могли бы всегда найти сочувствие, поддержку и понимание. Сдерживаемые эмоции делают их обидчивыми. Они осознают, что сами должны как можно лучше и полнее использовать все имеющиеся возможности для скорейшего выздоровления.

Изучение психоэмоциональных особенностей пациентов с НР и ГР позволило нам сделать вывод о неоднозначности психоэмоциональных характеристик данной категории больных. Чувство внутренней тревоги и раздражительность, обусловленное наличием заболевания, особенно выраженное у пациентов с ГР, свидетельствует о нарушениях в психоэмоциональной сфере, что является предопределяющим механизмом в развитии длительного стресса. Динамика патологического процесса, обусловленная ростом рубца и его трансформациями, неудовлетворенность внешним видом, возможные рецидивы, отсутствие необходимых психологических установок, позволяющих пациенту сконцентрировать внимание на достижении клинического результата, усугубляют течение психоэмоционального стресса, который оказывает угнетающее воздействие на всю его эмоциональную сферу. В этой связи вопрос адекватной психологической адаптации пациента, страдающего рубцовой болезнью, должен рассматриваться с точки зрения установления оптимальных клинических подходов, способствующих нормализации психологических параметров пациента.

При изучении самооценки методом Дембо — Рубинштейна установлено, что у здоровых людей обнаруживалась чисто позиционная тенденция к точке «чуть выше середины» по всем основным четырем шкалам, что нельзя сказать о больных ГР (рис. 1). Согласно шкале «здоровье», самыми низкими средними групповыми показателями характеризовались больные ГР ($X=2,25$). Это указывает на то, что больные оценивали себя как «очень больные». Процентное распределение результатов исследованных показывает, что отметки самооценки 75% больных ГР обнаруживают тенденцию к крайним местам линии — «самые больные» или «очень больные». Чуть выше оценки больных НР: они находятся между отметками «больные» и «более или менее больные».

Самооценка по шкале «счастье» у здоровых лиц выше среднего уровня (рис. 2). Это указывает на то, что здоровые люди оценивают себя в основном более или менее счастливыми. У больных ГР самые низкие оценки по шкале «счастье», а 60% из них оценивает себя как «несчастливые» или «очень несчастливые». Больные с рубцами кожи по этому важному психологическому показателю отличаются от здоровых людей. В частности, установлено, что по сравнению со здоровыми самооценка больных с рубцами, особенно с ГР, значительно ниже.

Самооценка, относящаяся к ядру личности, является важным регулятором ее поведения, определяет в целом эффективность деятельности и приспособление человека к социальной среде и к самому себе. Для больных с рубцовыми дефектами преимущественно характерными оказались: низкая самооценка, неуверенность в себе и в своих возможностях, внутренняя напряженность, потребность в получении

помощи, замкнутость, плохо организованная активность, субъективное чувство неудовлетворенности, неустойчивость и импульсивность интересов и целей, трудности в принятии решений и адекватной оценке ситуации, потребность в лидерстве и всеобщем признании, желание быть всегда в центре внимания. Их личностные особенности определяют трудности интерперсональных взаимоотношений, что выражается в их неустойчивости и поверхностности суждений.

В период формирования рубцов больные избегают контактов, поэтому возникает социальная дистанция. Внешне они оставляют впечатление людей социально изолированных, а в действительности же в них выражено стремление близости к людям, потребность в глубоких и длительных взаимоотношениях. Боязнь нарушения контактов с людьми затем становится источником их беспокойства. Чрезмерная концентрация внимания на собственном состоянии здоровья и изменениях в рубцовых деформациях еще более сужает интерперсональные взаимоотношения и рамки их деятельности. Переживания недостаточности приспособления к социальной среде и неудовлетворенная потребность общения с людьми лежат в основе беспокойства и подавленности больных с рубцами.

Следует отметить, что особенности стиля жизни и связь с внешней средой у больных НР и ГР определяют протекающие внутри личности острые эмоциональные переживания. Если рассмотреть этот вопрос через призму психологической составляющей жизнедеятельности индивидуума, то можно отметить, что для больных с рубцами различного генеза существенным признаком является полный контраст между внешним поведением и эмоциональными переживаниями. В целом поведение больного адекватно внешней среде, однако мир его чувств переполнен внутренними конфликтами. Это результат конфликта между двумя уровнями психической жизни человека (в частности, между импульсивным уровнем и степенью объективации), влекущего за собой неадекватность актуализации фиксированных и актуальных установок. В личностях групп ГР и НР со статической установкой во множестве имеются нереализованные фиксированные установки, вызывающие отрицательные эмоциональные переживания, которые находятся в конфликте с ситуацией. Сдерживание внутренних конфликтов и импульсов и приспособление к среде у них происходит преимущественно на уровне объективации.

При изучении основных показателей микро-социальной среды установлено, что у больных НР проявляются неудовлетворенность в социальных потребностях и фрустрация, которые в совокупности с характерологическими особенностями личности способствуют внутренним, пролонгированным и отрицательным переживаниям, приобретающим

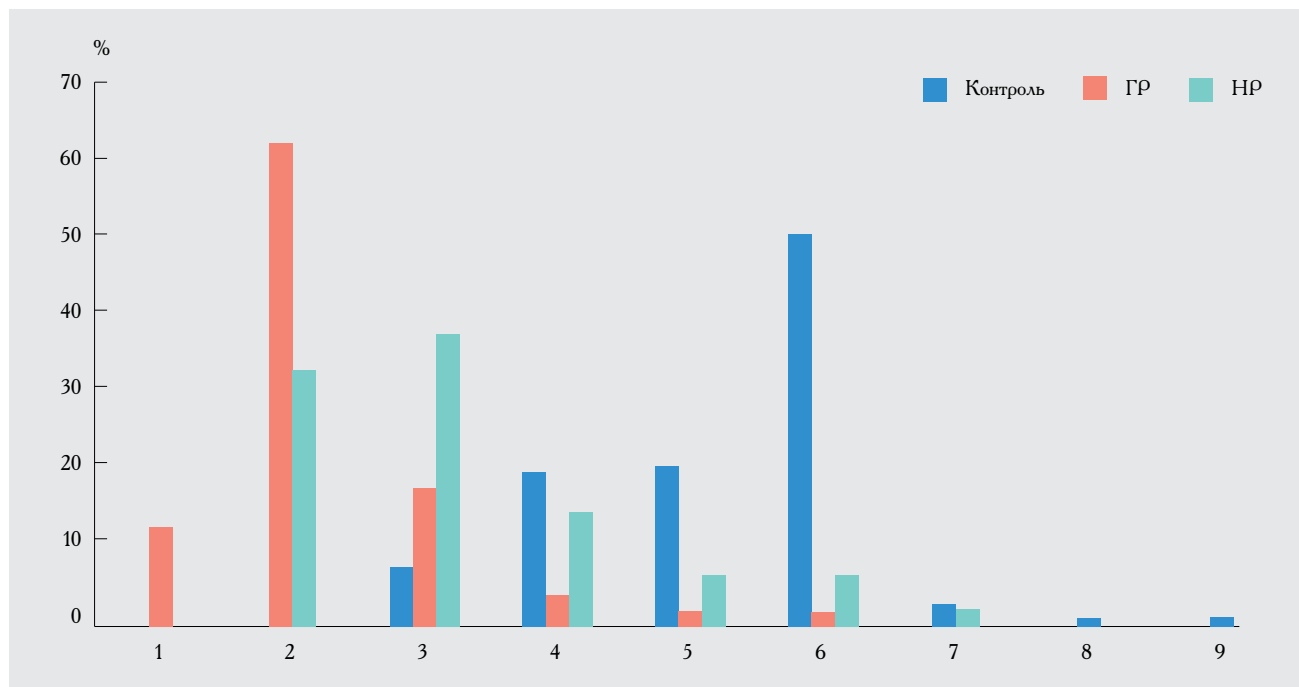


Рис. 1. Самооценка по шкале «здоровье»

Критерии самооценки:

1 — самые больные; 2 — очень больные; 3 — больные; 4 — более или менее больные;
5 — среднего здоровья; 6 — более или менее здоровые; 7 — здоровые; 8 — очень здоровые; 9 — самые здоровые

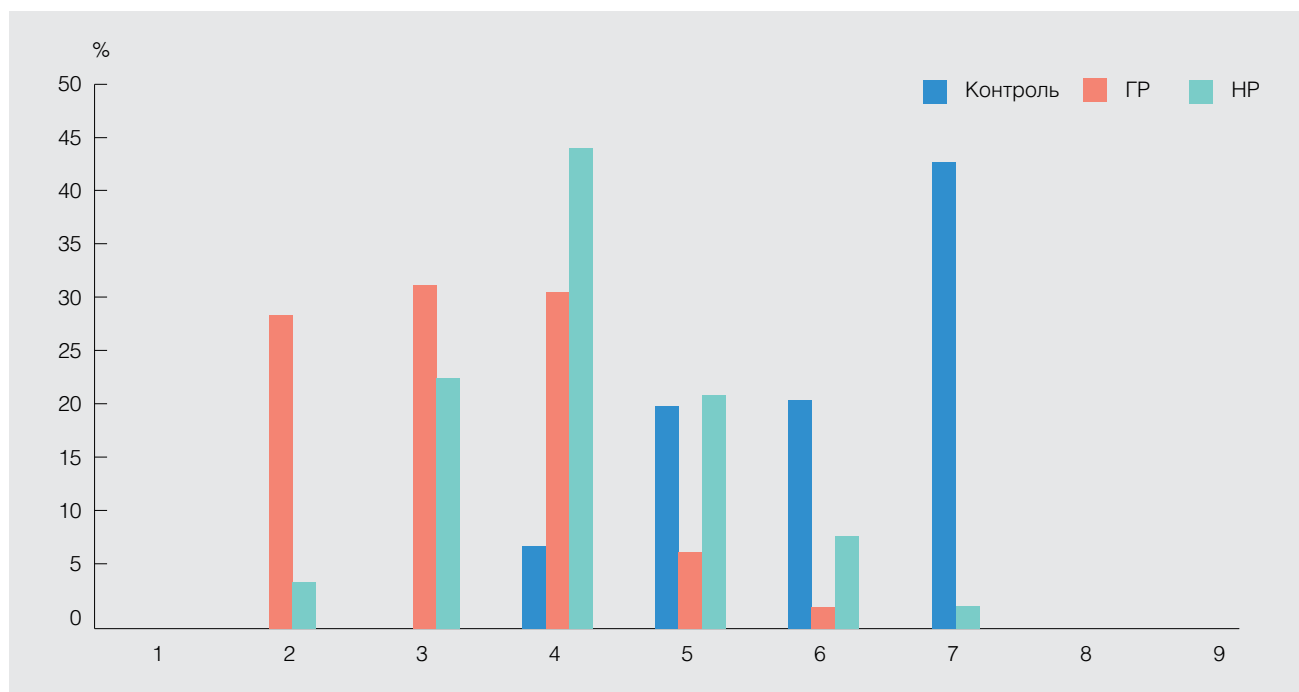


Рис. 2. Самооценка по шкале «счастье»

Критерии самооценки:

1 — самые несчастливые; 2 — очень несчастливые; 3 — несчастливые; 4 — мало счастливые;
5 — не очень счастливые; 6 — более или менее счастливые; 7 — счастливые; 8 — очень счастливые;
9 — чрезмерно счастливые

значение хронической психологической травматизации, особенно в периоды рецидивов. В силу недостаточности психоадаптационных возможностей пациента ему никак не удается самостоятельно достигнуть снижения патогенного влияния хронической психической травматизации, что наряду с другими факторами имеет жесткоопределенное значение в формировании хронического стресса.

Следовательно, для адекватного решения указанных задач с учетом индивидуальных особенностей этих больных и их психоэмоциональных установок необходимо включать методы психотерапевтических коррекции в систему медико-реабилитационных мероприятий больным НР и ГР.

Проведенное комплексное обследование больных, страдающих рубцами различного генеза, выявило зависимость между клиническим течением основного патологического процесса (формированием рубцов) и психоэмоциональным статусом. Имеющиеся нарушения в психоэмоциональной сфере больных НР и ГР обусловили включение в комплекс клинических мероприятий метода психологической коррекции, основанного на принципе аутогенной тренировки. Психотерапевтическое воздействие на больного начиналось с первых минут его контакта с лечащим врачом. Перед началом сеанса пациенту объяснялись физиологические основы метода и эффект, ожидаемый от выполнения упражнений. На начальном этапе после уменьшения эмоциональной напряженности больного проводилась беседа, направленная на «схематизацию» его болезненного состояния.

На схематическом «плане болезни» мы условно обозначали взаимосвязь отдельных психоэмоциональных симптомов, указывали на объективные причины их возникновения, связанные с дефектами кожи. Понимание пациентом причин воз-

никновения рубцов и возможностей их коррекции снимало уровень эмоциональной напряженности у больных НР и ГР на $89,3 \pm 2,1$ и $91,2 \pm 3,4$ % соответственно. Первоначально мы исключали трактовку психоэмоционального состояния больного как «безволие, неумение взять себя в руки» и помогали ему проявлять свои волевые устремления. Пациенту предлагались индивидуальные формулы для самовнушения как элемента целевой самоустановки в твердой императивной манере: «я уверен в себе», «дефект пройдет», «лечение правильное». Эту процедуру предлагалось выполнять с утра в течение 10 дней, частота повторения формул составляла 10—15 раз в день.

В целях закрепления психотерапевтического воздействия с каждым больным проводились сеансы индивидуальной работы с аутогенной тренировкой, которая в сочетании с императивным внушением врача на достижение пациентом лечебного результата позволила добиться существенного клинического эффекта в нормализации их психоэмоционального статуса (табл. 8). Алгоритмическая модель такого реабилитационного процесса определена нами следующим образом:

- установление контакта с больным;
- изучение психогенеза — стимуляция «воли к здоровью, создание цели»;
- преодоление ипохондрических настроений «ухода в болезнь»;
- осознание больным психогенеза своего заболевания;
- включение в выполнение лечебно-активирующего режима;
- убеждение больного в излечимости его болезни;
- перестройка отношений личности;
- отвлечение от болезненных переживаний посредством аутотренинга;

Таблица 8

Средние количественные показатели шкал ММРІ до и после проведения психотерапевтической коррекции

Шкала ММРІ	Контрольная группа (n=20)		Группа больных ГР (n=56)		Группа больных НР (n=48)	
	до	после	до	после	до	после
L	50,4	49,5	56,5	44,2	51,7	38,7
F	66,5	64,2	75,0	39,1	71,9	56,3
R	55,6	49,4	55,0	41,2	52,1	32,1
I	55,6	55,0	78,4	37,4	67,3	42,4
II	62,6	62,3	83,0	48,3	69,8	39,0
III	57,8	56,5	72,2	56,4	62,2	54,2
IV	61,7	60,0	71,0	55,2	69,7	41,6
V	54,6	52,4	54,7	32,3	55,3	28,9
VI	59,0	58,8	66,1	45,5	61,8	47,6
VII	57,8	56,9	70,8	58,2	64,7	44,3
VIII	63,2	63,1	77,7	47,4	72,2	35,7
IX	60,0	60,1	64,3	51,2	63,8	52,1
X	52,7	52,1	56,3	31,3	56,2	36,7

- социальное плавное и запланированное активирование;
- одобрение системы лечебных тренировок и медикаментозных мероприятий.

Действие аутогенной тренировки объясняется с позиций нейро-физиологических процессов в коре головного мозга, описанных еще И. П. Павловым. Во время фазовых состояний (ультрапарадоксального и парадоксального) в период релаксации словесный следовой раздражитель воздействует на пациента на уровне подсознательных условно-рефлекторных связей. Используемая нами тактика способствовала нормализации психоэмоционального статуса у 98,3% пациентов. Психологическое выздоровление (оптимизация показателей шкал по ММРІ) наблюдалось у 48,7% пациентов, значительное улучшение — у 45,4%, улучшение — у 4,2%, незначительное улучшение — у 1,7%. Это говорит о высокой клинической значимости психотерапевтических подходов к комплексному лечению больных НР и ГР.

Заключение

Представляется целесообразным включить в комплексное обследование пациентов с различными рубцовыми деформациями психодиагностические методы, выявляющие личностно-характерологические и эмоциональные особенности, а также своеобразие механизма психологической адаптации, что является базисом для построения психокоррекционных мероприятий, направленных на повышение эффективности лечения и качества жизни пациента.

Оптимизация мотивационных установок у пациента, направленных на выработку психологически детерминированных алгоритмов принятия решения в отношении терапевтической и профилактической тактики, должна способствовать развитию объективных предпосылок к установлению межличностных связей между врачом и пациентом. Форма взаимодействия «врач — больной» сможет удовлетворить потребности пациента в оказании квалифицированной медицинской помощи не только посредством применения медикаментозных средств и методов, но и путем участия врача в психологической работе с больным при соблюдении двух основополагающих принципов: доверия больного врачу и веры в успех медико-терапевтических мероприятий.

При психологической коррекции и социально-психологической реабилитации пациентов с рубцовыми деформациями следует добиваться повышения уровня их самооценки и снижения основных

шкальных параметров системы ММРІ. Это оказывает существенное влияние на их личностные характеристики эмоционально-аффективной сферы. Коррекция должна быть направлена на снятие психической напряженности, формирование положительных социальных установок по отношению к собственному «Я», окружающей среде и факту заболевания, повышение самооценки и стрессовой толерантности, а также на выработку адекватной целевой системы и мотивации. В качестве метода коррекции предлагаемая система (аутотренировка и вырабатываемая врачом целевая установка) может быть с успехом использована при лечении большинства пациентов.

Литература

1. Кубанова А. А. Проблемы современной дерматокосметологии//Тез. докл. Всеросс. научно-практ. конф. по вопросам косметологии. Мурманск, 1997.
2. Burke M Scars. Can they be minimized?//Aust. Fam. Physician. 1998. Vol. 27. № 4. P. 275—278.
3. Devlin-Rooney K., James W Management and prevention of abnormal scars//Nurs. Stand. 2005. Vol. 28, № 19. P. 45—56.
4. Карпова О. И., Харитонов Л. И. Структура косметических дефектов среди детского населения Ростова-на-Дону/Сб. тр. Новое в диагностике, клинике, лечении и профилактике заболеваний детского возраста. 1988. С. 31—32.
5. Sahi W.J., Clever H Cutaneous scars//Int. J. Dermatol., 1994. Vol. 33. P. 681—691, 763—770.
6. Ефимов Е. А. Характеристика полноты регенерации кожи//Морфология, 2000. Т. 117. № 3. С. 45.
7. Хитров Ф. М. Клинические особенности течения и лечения дефектов лица после ожогов и электротравмы/В кн.: Организация помощи и лечения травмы челюстно-лицевой области. М.: Медицина, 1990. С. 123—128.
8. Скрипкин Ю. К. Кожные и венерические болезни. М: Триадфарм, 2001. 656 с.
9. Gieler V., Friederich H. C. Akne. Stuttgart, 1992. 375 p.
10. Ахтямов С. Н., Бутов Ю. С. Практическая дерматокосметология. М.: Медицина, 2003. 400 с.
11. Ellitsgaard V., Ellitsgaard N Hypertrophic scars and keloids: a recurrent problem revisited//Acta Chir. Plast., 1997. Vol. 39. № 3. P. 69—77.
12. Цветкова Г. М., Мордовцева В. В., Вавилов А. М., Мордовцев В. Н. Патоморфология болезней кожи. М.: Медицина, 2003. 496 с.
13. Linares H., Larson D Early differential diagnosis between hypertrophic and nonhypertrophic healing//J Invest. Dermat., 1994. Vol. 62. P. 512—516.
14. Озерская О. С. Патогенетическое обоснование новых методов терапии рубцов. Дис.... д-ра мед. наук. СПб, 2002. 299 с.
15. Berman B., Villa A.M., Ramirez C.C. Novel opportunities in the treatment and prevention of scarring//J Cutan. Med. Surg., 2004. № 3. P. 32—36.
16. Ганнушкин П. Б. Психология эмоций. Тесты/Под ред. В. К. Вилюнас и Ю. Б. Гиппенрейтер. М.: Медицина. 1984. С. 252—279.
17. Божин Е. Ф., Эттинг А. М. Цветовой тест отношений. Л.: Медицина, 1985. 89 с.
18. Доильнишина А. Д. Диагностика маскированной депрессии у пожилых людей в амбулаторных условиях. Л.: Медицина, 1991. 12 с.
19. Рубинштейн С. Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике. М.: Медицина, 1970. 214 с.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДАЛЬНЕЙ ДЛИННОВОЛНОВОЙ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

И.Н. АВДИЕНКО, А.А. КУБАНОВ

Efficiency of long-wave ultraviolet therapy in patients with atopic dermatitis

I.N. AVDIENKO, A.A. KUBANOV

Об авторах:

И.Н. Авдиенко, врач-дерматовенеролог, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (Москва);

А.А. Кубанов, заместитель директора по научной работе, д.м.н., ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (Москва).

Изучена возможность использования дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии (УФА-1) в комплексном лечении больных атопическим дерматитом (АтД). Обследованы 30 пациентов с АтД тяжелого и среднетяжелого течения. Эффективность комплексной терапии АтД оценивали при помощи индекса SCORAD. Положительные результаты лечения наблюдались у 28 пациентов. У 2 больных эффект от терапии отсутствовал. После комплексного лечения выявлено статистически достоверное снижение в 3,7 раза индекса SCORAD (до лечения индекс SCORAD в среднем составил $69,7 \pm 15,6$ балла, после лечения — $18,6 \pm 11,4$ балла, $p < 0,001$). Таким образом, назначение УФА-1 терапии больным с тяжелым и среднетяжелым течением АтД, получающим общепринятую терапию, повышает эффективность лечения атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, дальняя длинноволновая ультрафиолетовая терапия (УФА-1 терапия), индекс SCORAD.

the aim of this research consists in identification of a possibility of using long-wave ultraviolet therapy (UVA-1) as an auxiliary means in the complex treatment of patients with atopic dermatitis (AtD). The survey comprised 30 patients with severe and mild AtD. Efficacy of the complex AtD therapy was assessed with the help of SCORAD index. 28 patients showed positive treatment results, while 2 patients did not show any treatment results. After the complex treatment had been completed, SCORAD index decreased 3.7-fold (initially SCORAD index was 69.7 ± 15.6 , after treatment it made 18.6 ± 11.4 , $p \leq 0.001$). Thus, prescription of UVA-1 to patients with severe and mild AtD undergoing commonly accepted treatment increases efficiency of therapy against atopic dermatitis. *Key words:* atopic dermatitis, long-wave ultraviolet therapy (UVA-1), SCORAD index.

Истинные значения распространенности и заболеваемости атопическим дерматитом (АтД) как в мире, так и в России на данный момент не определены. Показатели заболеваемости среди детей в развитых странах варьируют от 13 до 37%. Согласно полученным в последние десятилетия данным заболеваемость АтД в мире неуклонно возрастает [1]. Неудовлетворенность результатами лечения больных АтД приводит к поиску новых методов терапии данного заболевания.

Основными целями лечения больных АтД являются регресс клинических проявлений основного заболевания, улучшение качества жизни и увеличение продолжительности периодов между рецидивами. При этом риск развития побочных эффектов от проводимой терапии должен быть сведен к минимуму [1].

Еще в 1929 г. немецкий дерматолог Buschke описал «удивительное» воздействие морского климата на течение АтД, которое выражалось в регрессе кожных высыпаний. В 40-х годах прошлого века Lomhold и Norrlind отметили клиническое улучшение в летний период у всех наблюдавшихся ими пациентов с АтД. Nexman в 1948 г. первым обнаружил благотворное влияние фототерапии на состояние больных АтД при облучении кожи дуговыми лампами с угольными электродами (цит. по [2]). В 1978 г. Morison и соавт. опубликовали данные об эффективности применения фотохимиотерапии у больных АтД (цит. по [3]).

В 1981 г. Mutzhas и соавт. сообщили о создании ламп с новыми фильтрами, излучающих УФ-свет спектра А в диапазоне (340—400 нм) (УФА-1) [4]. В начале 90-х годов XX века R. Mang и J. Krutmann первыми применили ультрафиолетовое излучение УФА-1 диапазона (дальняя длинноволновая ультрафиолетовая терапия) при лечении больных АтД и показали эффективность данного метода у этой категории пациентов [5].

В современной дерматологической практике УФА-1 терапию проводят низкими (10—30 Дж/см²), средними (40—70 Дж/см²) и высокими дозами облучения (130 Дж/см²) [5].

В Российской Федерации для лечения больных АтД метод УФА-1 терапии ранее не использовался. В настоящей работе представлен первый отечественный опыт применения ультрафиолетового излучения УФА-1 диапазона для лечения данной категории пациентов.

Материал и методы

Обследованы 30 больных (14 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 27,6±9,4 года) с тяжелым и среднетяжелым течением АтД, с давностью заболевания от 17 до 38 лет.

Критериями исключения из исследования являлись:

- отказ пациента от участия в исследовании;
- легкое течение АтД;
- непереносимость УФ-излучения;
- наличие в анамнезе новообразований кожи или внутренних органов;
- предраковые поражения кожи и внутренних органов.

Всем пациентам проводилось комплексное лечение АтД.

Медикаментозная терапия включала антигистаминные, дезинтоксикационные, десенсибилизирующие препараты, а также средства, влияющие на центральную нервную систему. В качестве наружной терапии использовали смягчающие и увлажняющие средства, пасты и кремы, содержащие нафталан, АСД 3-й фракции, ихтиол. При тяжелом течении заболевания на ограниченные участки кожи применяли топические кортикостероидные препараты.

Наряду с медикаментозной терапией больным назначали курс УФА-1 терапии. Процедуры дальнейшей длинноволновой УФ-терапии проводили 4—5 раз

в неделю с использованием ультрафиолетовой кабины «Waldmann UV-7001K» (Herbert Waldmann GmbH & Co, Германия) и ламп F85/100W-TL10R, генерирующих излучение с длиной волны 350—400 нм и максимумом эмиссии на длине волны 370 нм. До и после лечения у всех пациентов оценивали тяжесть кожного процесса с использованием индекса SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) [1].

При статистической обработке использовали пакеты статистических программ «Microsoft Excel», версия 2000 г., «Sigma Stat», версия 3.1, и «Statistica 5.0». Данные представляли в виде средних значений ± стандартное отклонение. Изменения на фоне лечения оценивали при помощи парного t-теста Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среднее количество процедур на курс лечения составило 18,9±4,4. Процедуры начинали с разовой дозы облучения 5—10 Дж/см² с последующим ее увеличением на 5—10 Дж/см². Максимальная разовая доза облучения равнялась 20—30 Дж/см². Величина кумулятивной дозы облучения на курс лечения в среднем составила 382,1±133,5 Дж/см².

В результате исследований положительный эффект отмечен у 28 пациентов: у 5 — клиническое выздоровление, у 14 — значительное улучшение, у 9 — улучшение. Отсутствие эффекта от терапии зарегистрировано у 2 больных. После комплексного лечения выявлено статистически достоверное снижение (в 3,7 раза) индекса SCORAD в целом по группе (до лечения среднее значение индекса SCORAD — 69,7±15,6 балла, после лечения — 18,6±11,4 балла, $p < 0,001$) (рис 1).

У пациентов с тяжелым течением АтД ($n=13$) индекс SCORAD до лечения в среднем был равен 78,8±13,6 балла. После комплексной терапии его величина уменьшилась в 3,4 раза ($p < 0,001$) и составила 23,1±12,9 балла. У пациентов со среднетяжелым



Рис. 1. Больная atopическим дерматитом (до лечения)



Больная atopическим дерматитом (после лечения)

течением АТД ($n=15$) индекс SCORAD до лечения в среднем был равен $61,9 \pm 13$ балла. После терапии его величина снизилась в 4 раза ($p < 0,001$) и составила в среднем $14,8 \pm 8,7$ балла.

Переносимость УФА-1 терапии больными АТД в целом по группе была удовлетворительная. Среди побочных эффектов отмечалось усиление сухости кожи у 15 больных, вторичная гиперпигментация — у 28. Других побочных эффектов (появление эритемы, пузырей) не зарегистрировано. В то же время при проведении процедур большинство больных отмечали чувство небольшого жара, которое было обусловлено тепловым излучением ламп.

Обсуждение

УФА-1 терапия впервые была предложена в качестве физиотерапевтического метода лечения J. Krutmann и соавт., которые продемонстрировали эффективность ее применения у пациентов с АТД, используя высокие дозы облучения (130 Дж/см^2 , общая кумулятивная доза 1950 Дж/см^2) [2]. Вместе с тем к настоящему времени описаны некоторые побочные эффекты УФА-1 терапии (эритема, пигментация, эрозии, симптомы фотодерматозов, проявления простого герпеса). Отдаленными последствиями данного вида физиотерапевтического воздействия могут быть фотостарение и развитие рака кожи, что явилось основанием для поиска более щадящих режимов УФА-1 терапии.

По данным литературы, применение средних доз УФА-1 излучения в лечении больных АТД (разовая доза 50 Дж/см^2 , кумулятивная доза 750 Дж/см^2) также приводило к снижению индекса SCORAD [6]. Показано, что УФА-1 терапия средними дозами (разовая доза 50 Дж/см^2 , кумулятивная доза 750 Дж/см^2) более эффективна, чем использование низких доз облучения (разовая доза 10 Дж/см^2 , кумулятивная доза 150 Дж/см^2) [7].

Сравнительное изучение эффективности лечения пациентов с АТД методом дальней длинноволновой УФ-терапии с использованием низких (разовая доза 20 Дж/см^2 , средняя кумулятивная доза 276 Дж/см^2), средних (65 и 866 Дж/см^2 соответственно) и высоких (130 и 1759 Дж/см^2 соответственно) доз облучения показало, что в отличие от низких доз эффективность применения средних доз УФА-1 терапии сопоставима с результатами лечения высокими дозами облучения у пациентов с АТД в стадии обострения [8].

В ходе нашей работы подтверждена целесообразность применения УФА-1 терапии в комплексном лечении АТД. Однако средняя кумулятивная доза, использованная в нашем исследовании, была меньше,

а среднее число процедур, полученных пациентами, больше, чем в ранее опубликованных работах.

Во всех ранее выполненных исследованиях УФА-1 терапия проводилась в виде монотерапии. В нашей работе УФА-1 терапия назначалась на фоне общепринятого медикаментозного лечения АТД, что позволило снизить общую кумулятивную дозу облучения за счет использования меньших разовых доз, сохранив положительный эффект фототерапии.

Количество процедур на курс у каждого пациента было индивидуальным и зависело от его возраста, чувствительности к лечению, а также динамики кожного процесса. В результате применения разработанной нами методики УФА-1 терапии количество процедур, полученных больными на курс, оказалось больше, а кумулятивная доза ниже, чем в ранее опубликованных работах.

Выводы

1. Назначение УФА-1 терапии больным с тяжелым и среднетяжелым течением АТД, получающим общепринятую медикаментозную терапию, повышает эффективность проводимого лечения.

2. Предложенная нами методика УФА-1 терапии больных АТД низкими разовыми дозами облучения позволяет снизить общую кумулятивную дозу, сохранив положительный эффект фототерапии.

3. Применение методики с низкой кумулятивной дозой облучения делает возможным увеличение кратности использования УФА-1 терапии при лечении АТД.

Литература

1. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей/Под ред. Р.М. Хаитова и А.А. Кубановой. М.: «Фармарус Принт», 2002. 192 с.
2. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. Clin. Exp. Dermatol. 2000; Vol. 25. P 552—558.
3. Meduri N.B., Vandergriff T., Rasmussen H., Jacobe H. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review//Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2007. Vol. 23. P. 106—112.
4. Mutzhas M.F., Hölzle E., Hofmann C., Plewig G. A new apparatus with high radiation energy between 320 and 460 nm: physical description and dermatological applications//J. Invest. Dermatol. 1981. Vol.76. P. 42—47.
5. Mang R., Krutmann J. UVA-1 phototherapy//Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2005. Vol. 21. P. 103—108.
6. von Kobyletzki G., Pieck C., Hofmann K. et al. Medium-dose UVA-1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis//J. Am. Acad. Dermatol. 1999. Vol. 41. P. 931—937.
7. Dawe R. S. Ultraviolet A phototherapy//Br. J. Dermatol. 2003. Vol. 148. P. 626—637.
8. Dittmar H.C., Pflieger D., Schöpf E., Simon J.C. UVA-1 therapy dose-finding study in patients with acute exacerbated atopic dermatitis//Int. Arch. Allergy. Immunol. 2001. Vol. 124. P. 386—388.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

Л.М. ОГОРОДОВА, Е.В. ДЕЕВА, И.А. ДЕЕВ

Clinical and pathogenic efficacy of various drug treatment regimens in case of atopic dermatitis in children

L.M. OGORODOVA, E.V. DEEVA, I.A. DEEV

Об авторах:

Л.М. Огородова, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАМН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии (с курсом детских болезней лечебного факультета), проректор по НР и ПП ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, Сибирский государственный медицинский университет (Томск);

Е.В. Деева, аспирант кафедры факультетской педиатрии (с курсом детских болезней лечебного факультета), Сибирский государственный медицинский университет (Томск);

И.А. Деев, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии (с курсом детских болезней лечебного факультета), Сибирский государственный медицинский университет (Томск).

Несмотря на успехи современной фармакотерапии атопического дерматита (АД), внедрение в клиническую практику стандартов по ведению таких больных, большинство врачей предпочитают стратегию лечения, направленную на купирование симптомов болезни. Применение препаратов, предотвращающих обострение АД, зачастую осуществляется с нарушением показаний, что формирует неоднозначное отношение к их эффективности. Хроническое воспаление в коже при АД сопровождается нарушением соотношения компонентов поверхностной гидролипидной пленки (ПГЛП) кожи, что является ключевым маркером активности воспалительного процесса при дерматите. Настоящее исследование проведено с целью сравнительной оценки эффективности и применения пимекролимуса и топических кортикостероидов (ТКС) у детей, больных АД. Обследованы 60 детей с легким и среднетяжелым течением АД. Оценка динамики клинических проявлений проводилась с использованием индекса TIS и шкалы симптомов. Соотношение липидов ПГЛП кожи исходно и по окончании лечения изучали по методу J. Folch (1957). Установлено, что применение пимекролимуса эффективно при лёгком течении АД (легких симптомах АД), вероятность развития обострений при использовании пимекролимуса меньше (OR 1,3; $p < 0,05$) в сравнении с ТКС.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, пимекролимус 1%, поверхностная гидролипидная плёнка кожи.

Despite advances of modern drug therapy of atopic dermatitis (AD), clinical implementation of standards for tracking of such patients, the majority of physicians prefer treatment strategy aimed towards reduction of symptoms of a disease. Medicines preventing AD attack are usually used with indication violations resulting in ambiguous attitude towards their efficacy. Chronic skin inflammation in case of AD are associated with abnormality in components balance of skin surface hydrolipid film (SHF) being a key marker of inflammatory process activity in case of dermatitis. The survey aimed at analysis of comparative efficacy of Pimecrolimus and topical corticosteroids (TCS) in children with severe and mild AD was carried out. The survey comprised children ($n=60$) suffering from minor or mild AD. Clinical symptoms dynamics was assessed on the basis of TIS index and symptoms scale; the initial and end ratio of lipids was assessed under the method developed by J. Folch (1957). It was discovered that Pimecrolimus is efficient for minor AD (minor AD symptoms), the probability of complications when using Pimecrolimus is lower (OR 1,3; $p < 0,05$) as compared to TCS.

Key words: Atopic dermatitis, children, Pimecrolimus 1%, skin surface hydrolipid film.

Атопический дерматит (АД) является одной из наиболее актуальных проблем в современной аллергологии, что обусловлено прежде всего высокой распространенностью заболевания, наличием косметических дефектов (особенно на открытых участках кожи), сопровождающих дерматит, длительным использованием для лечения глюкокортикостероидов и снижением вследствие этого качества жизни, увеличением резистентных к тера-

пии форм болезни, формированием инвалидности. Для разных возрастных групп распространённость АД колеблется от 1 до 20%, а в течение первого года жизни достигает 60% [1]. Данная патология имеет большое медико-социальное значение, являясь тяжёлым бременем для больного ребенка и его близких родственников в связи с частыми обострениями и тенденцией к затяжному течению болезни, что приводит к резкому снижению качества жизни, формированию психосоматических расстройств и в итоге к социальной дезадаптации [2].

В большинстве случаев АД является одним из первых клинических симптомов атопии, что обус-

ловлено анатомо-физиологическими особенностями кожи детей. Кожные покровы ребенка раннего возраста неслучайно являются «органом-мишенью» аллергической реакции, это связано со строением дермы, а также характером иммунного ответа кожи на воздействие антигенов внешней среды у новорожденного и грудного ребенка [3].

На современном этапе концепция АД основывается на представлении о персистирующем воспалении в коже, следствием которого являются типичные клинические проявления болезни (зуд, гиперемия, шелушение и др.) [4,5].

Развитие аллергического воспаления в коже сопровождается не только видимыми изменениями кожных покровов, но также дисбалансом липидных компонентов эпидермиса, что является следствием наследственно детерминированной патологии синтеза липидов. Воспаление дермы при АД характеризуется нарушением соотношения компонентов поверхностной гидролипидной пленки (ПГЛП) кожи, таких как фосфолипиды (ФЛ), холестерин (ХЛ), жирные кислоты (ЖК), триацилглицериды (ТАГ), эфиры холестерина (ЭХ) и рассматривается как один из ключевых показателей, отражающих активность воспаления [6,7].

Современная стратегия терапии АД у детей направлена на снижение активности воспаления в коже и восстановление ПГЛП, что предполагает применение увлажняющих средств, антигистаминных препаратов, топических кортикостероидов (ТКС), системных глюкокортикостероидов или цитостатиков в зависимости от выраженности симптомов и ответа на терапию [8]. Наиболее часто для лечения дерматита используют ТКС, так как препараты этой группы оказывают выраженное противовоспалительное действие, однако в ряде ситуаций они могут приводить к местным и системным побочным эффектам. Именно это свойство ТКС является основной причиной ограничения применения препаратов данной фармакологической группы у детей на участках кожи с повышенной чувствительностью (кожа век, лицо, шея). По результатам национального многоцентрового исследования АД у детей кортикостероиды местного действия в сочетании с антигистаминными препаратами используются одинаково часто у больных АД при любой степени тяжести болезни [9]. Более того, несмотря на «боязнь» назначения терапии стероидами, врачи первичного звена, как показало исследование, прибегают к (необоснованному, на наш взгляд) назначению системных кортикостероидов (СКС) даже при легком течении АД и на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, т.е. в отсутствие тяжелого обострения. С другой стороны, регулярное применение СКС у детей с АД свидетельствует о том, что сложившаяся тактика лечения сводится лишь к терапии обострений и не ориентирована на их предупреждение.

Национальная программа по ведению детей, больных АД, регламентирует в случае лёгких и средне-

тяжёлых проявлений болезни в качестве стартовой терапии использовать нестероидные средства — ингибиторы кальциневрина (элидел крем 1%; пимекролимус). Соблюдение указанных рекомендаций затруднено отсутствием понятных критериев определения тяжести болезни [2, 8]. Так, данные, приведённые в национальном исследовании АД у детей, демонстрируют, что доля пациентов, получавших пимекролимус по поводу АД, не превышает 13% во всей популяции, при этом в 37% случаев из них препарат был назначен не по показаниям (тяжёлое течение АД), а более 50% детей применяли его с нарушением аппликационного режима (вместо регулярного длительного использования — эпизодически) [9].

Неадекватное применение нестероидного ингибитора кальциневрина приводит к неоднозначному отношению практикующих врачей к эффективности указанного препарата. В этой ситуации важным является формирование научно обоснованного мнения относительно эффективности инновационных препаратов, каким является пимекролимус, в том числе в рамках клинико-фармакологических исследований, соответствующих требованиям качественной клинической практики.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности пимекролимуса крема 1% и ТКС при легком и среднетяжелом течении АД у детей на основании динамики клинических симптомов и уровня липидов ПГЛП кожи.

Материал и методы

Обследованы 60 детей с АД легкого и среднетяжелого течения (диагноз верифицирован согласно программе «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2004 г.). Группу контроля составили 30 практически здоровых детей.

Проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное (в параллельных группах) исследование с контролем по исходным показателям: индекс TIS (The Three Item Severity Score), интенсивность клинических проявлений по шкале симптомов, состояние ПГЛП кожи (рис. 1). Протокол данного исследования утвержден на заседании локального независимого этического комитета при ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, №560 от 16.01.07. Подписывалось информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование пациентов основной группы: амбулаторные и стационарные пациенты, возраст от 3 мес. до 7 лет; пациенты, имеющие ранее подтвержденный диагноз АД (согласно программе «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2004 г.), не получавшие в течение последнего месяца, предшествовавшего включению, терапии, адекватной степени тяжести болезни (согласно программе «Атопический

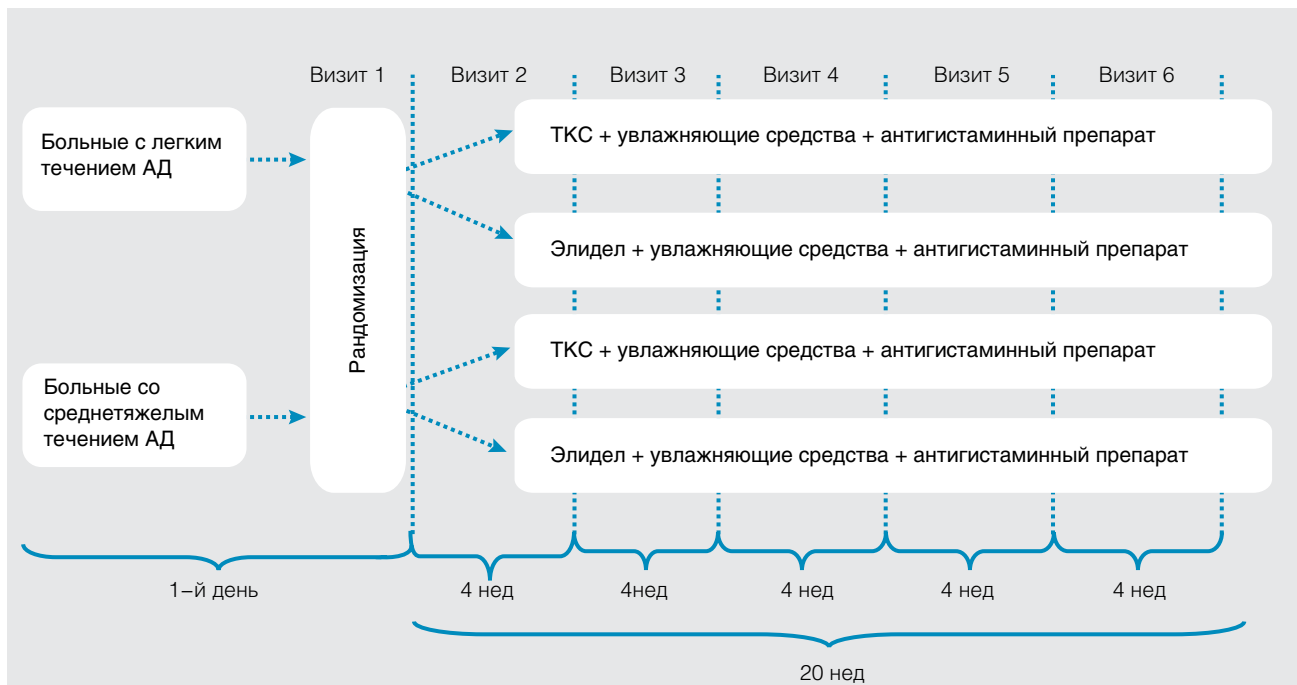


Рис. 1. Схема исследования.

Визит 1: подписание информированного согласия, рандомизация, анализ анамнестических данных, объективный осмотр, оценка симптомов (TIS, шкала симптомов), исследование образцов ПГЛП кожи; визит 2—5: объективный осмотр, оценка симптомов (TIS, шкала симптомов); визит 6: объективный осмотр, оценка симптомов (TIS, шкала симптомов), исследование образцов ПГЛП кожи

дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика», Москва, 2004 г.); пациенты, имеющие в анамнезе (в течение последнего года) уровень общего IgE в сыворотке крови не менее 150 МЕ/мл; индекс TIS (на момент включения) ≥ 5 баллов; комплаентные пациенты, родители (или официальные опекуны), подписавшие информированное согласие, способные адекватно оценивать состояние ребенка и своевременно заполнять дневник самонаблюдения.

Критерии включения в исследование детей группы контроля: практически здоровые дети, не имеющие аллергологического анамнеза (пробы крови и ПГЛП, клиническое обследование проведены однократно).

При включении в исследование, вне зависимости от степени тяжести клинических проявлений АД на визите 1 всем пациентам назначали антигистаминный препарат зиртек (цетиризин, UCS FARCHIM S. A.) в дозе, соответствующей возрасту (согласно официальной инструкции к препарату). Дополнительно всем детям назначали увлажняющий крем Бепантен (декспантенол, HOFFMANN-La ROCHE AG — тонким слоем на поражённые участки кожи 2 раза в день). В соответствии с фармакотерапевтическим режимом каждая группа пациентов с легким и среднетяжелым тече-

нием АД была разделена на две подгруппы: детям одной из них назначали ТКС (мазь Адвантан — метилпреднизолона ацепонат 0,1%, Intendis) — эпизодически, дважды в день только при наличии клинических проявлений (обострений) на поражённые участки тела на протяжении всего лечебного периода (20 нед.); детям другой подгруппы назначали элидел крем 1% — регулярное аппликационное использование дважды в день на поражённые участки тела на протяжении всего лечебного периода (20 нед.).

Эффективность проводимой терапии оценивали на основании следующих критериев:

1. Выраженность клинических симптомов дерматита за 4 нед., предшествующих очередному визиту:

- Индекс TIS (Charman C. и соавт, 2005) рассчитывался по формуле $A/5+7B/2$, где А — площадь поражения кожных покровов; В — интенсивность клинических проявлений. Распространённость кожного процесса выражали в % (параметр А) и рассчитывали по правилу «ладони» (площадь ладонной поверхности кисти принимают равной 1% всей поверхности кожи). Для определения параметра В оценивали выраженность 6 клинических признаков (эритема, отёк/папулы, корки/мокнутие, эксфолиация, лихенификация, сухость кожи). Интенсивность каждого

Таблица 1

Шкала симптомов (для субъективной оценки выраженности клинических проявлений АД)

Клинические проявления	Оценка интенсивности клинических симптомов, баллы			
	проявления отсутствуют	минимальная степень выраженности	средняя степень выраженности	максимальная степень выраженности
Гиперемия	0	1	2	3
Папула	0	1	2	3
Корки	0	1	2	3
Расчёсы	0	1	2	3
Сухость кожи	0	1	2	3
Зуд	0	1	2	3

признака выражали в баллах от 0 до 3 (0 — отсутствует, 1 — слабовыражен, 2 — выражен умеренно, 3 — выражен резко; дробные значения не допускаются). Оценку симптомов проводили на участке кожи, где они максимально выражены. Один и тот же участок поражённой кожи использовался для оценки выраженности любого количества симптомов.

- Шкала симптомов: шкала дневника самоконтроля пациента для субъективной оценки интенсивности клинических проявлений родителями больного ребёнка (гиперемия, папула, корки, расчёсы, сухость кожи, зуд) по 4-балльной шкале от 0 до 3 баллов (табл. 1). Для каждого признака рассчитывались: параметр S — суммарный балл по одному симптому у конкретного пациента [$S = \sum s_1 + s_2 \dots s_{28}$, где s — балл интенсивности проявления симптома за один день (28 дней в месяце)]; параметр C — средний суммарный балл по одному симптому у всех пациентов [$C = (\sum S_1 + S_2 \dots S_n) / n$, где n — число пациентов в исследуемой группе]. По результатам анализа дневников самоконтроля после каждого визита вычислялся параметр M — средний суммарный балл по всем симптомам у всех включённых в исследование пациентов [$M = (\sum C_1 + C_2 \dots C_7) / 7$, где 7 — количество оцениваемых симптомов].

2. Дополнительные критерии: уровень ФЛ, ХЛ, ТАГ в ПГЛП кожи (использован метод J. Folch и соавт., 1957) — выделяли липидный экстракт с использованием смеси хлороформа и метанола, измеряли соотношение ФЛ, триглицеридов, ЖК, ХЛ, изменение концентрации данных веществ в ПГЛП.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica for Windows 6.0. Данные представлены в виде $X \pm x$, где X — среднее арифметическое, x — ошибка среднего. Для оценки

различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U -критерий Манна — Уитни, в связанных — критерий Вилкоксона. Степень взаимосвязи признаков оценивали с использованием ранговой корреляции Спирмена. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Проведённый статистический анализ данных показал, что исходно все пациенты, страдающие АД, в сравнении с группой контроля имели выраженные клинические проявления болезни (высокий балл по индексу TIS и балл по шкале симптомов) (табл. 2), что было ассоциировано со значимыми изменениями уровня ФЛ, ХЛ, ТАГ в структуре ПГЛП кожи. При включении в исследование все пациенты имели высокие значения общего IgE, частые обострения болезни (до 3,85 раза в течение последнего года). Количество госпитализаций по поводу АД было сопоставимым в обеих исследуемых группах (лёгкое и среднетяжёлое течение) и составило в среднем $1,04 \pm 0,06$ за предшествовавшие включению в исследование 12 мес. В целом описываемые группы (дети с лёгкое и среднетяжёлое течение) не имели достоверных различий по таким параметрам, как возраст, стаж болезни, однако значимо различались по интенсивности воспалительных изменений в коже (балл по индексу TIS и по шкале симптомов). Все данные в табл. 2 приведены на момент обращения пациентов, до назначения базисной терапии, предусмотренной протоколом исследования.

При оценке выраженности клинических проявлений АД (в баллах по шкале симптомов) за последние 4 нед. до включения в исследование установлено, что при среднетяжёлом течении АД такие симптомы, как зуд, сухость кожи, лихенификация, папулезный характер высыпаний, гиперемия, ха-

Таблица 2

Характеристика пациентов, включенных в клинико-фармакологическое исследование ($X \pm x$)

Клинические параметры	Больные АД					
	в целом (n=60)		с легким течением (n=30)		со среднетяжелым течением (n=30)	
	девочки (n=23)	мальчики (n=37)	девочки (n=12)	мальчики (n=18)	девочки (n=11)	мальчики (n=19)
Возраст детей, годы	2,51±0,43	2,38±0,38	2,86±0,63	3,24±0,53	2,13±0,58	1,56±0,47
Стаж болезни, годы	2,26±0,42	2,39±0,46	2,6±0,62	3,53±0,73	1,89±0,56*	1,32±0,46*
Индекс TIS, баллы	24,87±1,65	25,55±1,46	17,59±0,54	17,12±0,6	32,09±1,37*	33,09±1,12*
Возраст начала болезни, годы	0,25±0,05	0,27±0,44	0,25±0,05	0,28±0,06	0,25±0,08	0,27±0,06
Количество обострений в год	2,86±0,32	3,05±0,30	2,83±0,47	3,17±0,52	2,82±0,46	2,95±0,34
Количество госпитализаций в год	0,83±0,10	0,73±0,08	0,67±0,14	0,67±0,14	1,0±0,13	0,79±0,10
Ig E, мЕДмл	382,26±94,32	360,27±64,47	273,42±57,18	266,11±83,23	501,73±185,15*	449,47±95,30*
Эозинофилы периферической крови, %	6,13±0,70	4,59±0,44	5,58±0,92	3,67±0,53	6,73±1,06*	5,47±0,65*

Примечание.

* $p < 0,05$ — при сравнении с легким течением АД

рактизовались достоверно большей интенсивностью (рис. 2) по сравнению с легким течением АД ($p < 0,05$). По другим признакам дерматита (расчесы, корки) достоверных различий между группами не выявлено. Отмечено, что наибольшее беспокойство пациенты испытывали из-за зуда, сухости кожных покровов и гиперемии, вне зависимости от тяжести заболевания (см. рис. 2).

При сравнении динамики интенсивности такого симптома дерматита, как гиперемия, в зависимости от используемого режима фармакотерапии установлены значимые различия. Выявлено, что при легком течении АД применение элидела сопровождалось достоверным уменьшением интенсивности гиперемии (по сравнению с пациентами, получающими ТКС) уже на визите 2. При среднетяжелом течении АД значимое более быстрое купирование данного симптома отмечено на фоне терапии топическими глюкокортикостероидными препаратами (рис. 3).

Уменьшение сухости кожных покровов отмечено у всех пациентов вне зависимости от тяжести болезни и используемого режима терапии (рис. 4). Сравнительный анализ динамики данного симптома в группе больных с легким течением АД выявил значимое уменьшение количества баллов по шкале симптомов на фоне терапии элиделом на визитах 4–6 по сравнению с группой среднетяжелого течения заболевания ($p < 0,05$). При среднетяжелом течении АД установлена тенденция более быстрого уменьшения интенсивности сухости кожи у больных, применявших ТКС, однако достоверных раз-

личий при разных фармакологических стратегиях не обнаружено.

При сравнении интенсивности зуда по окончании лечебного периода у всех пациентов, вне зависимости от назначенного фармакотерапевтического режима и тяжести болезни, выявлена достоверная положительная динамика по отношению к исходным показателям ($p < 0,05$). В группе пациентов с легким течением АД установлены значимые различия интенсивности зуда в зависимости от выбранной терапии (визит 4): элидел продемонстрировал достоверно большую эффективность по сравнению с ТКС (рис. 5). На других этапах наблюдения больных с легким течением АД динамика исследуемого симптома при использовании элидела была сопоставима с таковой при лечении ТКС ($p > 0,05$). У пациентов со среднетяжелым течением АД терапия с использованием ТКС показала более выраженную динамику уменьшения зуда, но достоверных различий между фармакологическими подгруппами к концу лечебного периода не обнаружено.

Исходно у всех пациентов, включенных в исследование, зафиксирован повышенный уровень ФЛ ПГЛП кожи в сравнении с контрольными значениями (рис. 6). Назначение противовоспалительной терапии привело к значимому снижению указанного параметра ($p < 0,05$) по окончании лечебного периода (визит 6) в обеих группах (лёгкое и среднетяжёлое течение АД), вне зависимости от режима лечения. По завершении лечебного периода уровень ФЛ ПГЛП

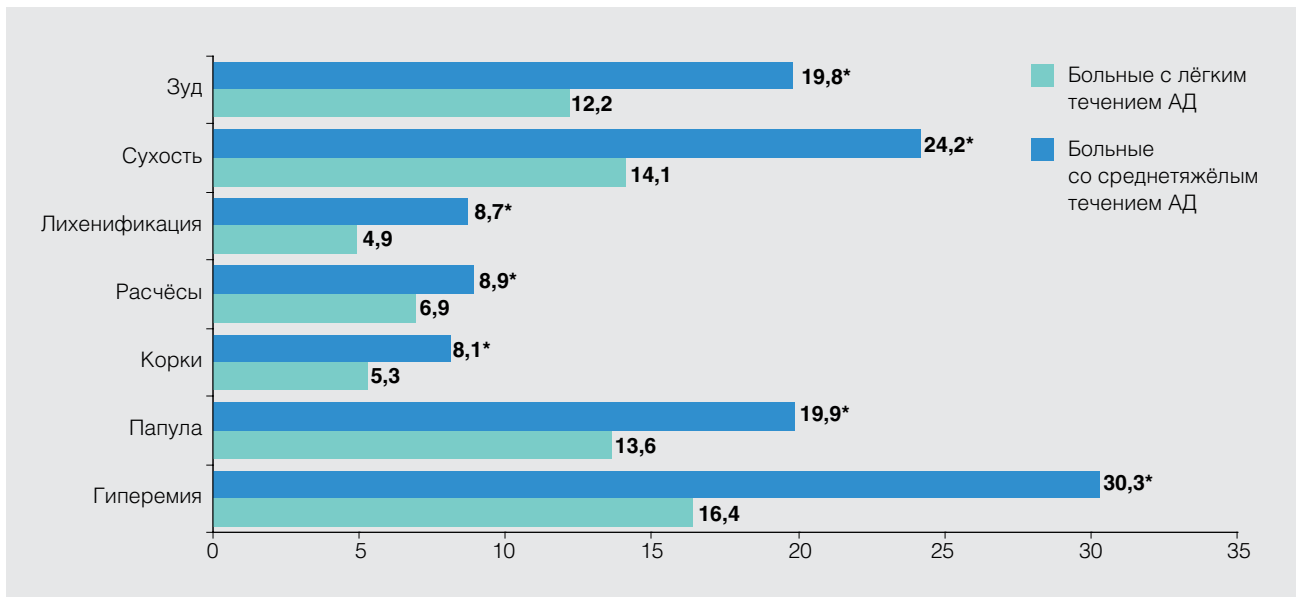


Рис. 2. Выраженность симптомов АД в баллах (балл S) по шкале симптомов исходно (за последние 4 нед. до включения в исследование).

* $p < 0,05$ при сравнении с группой больных с лёгким течением АД

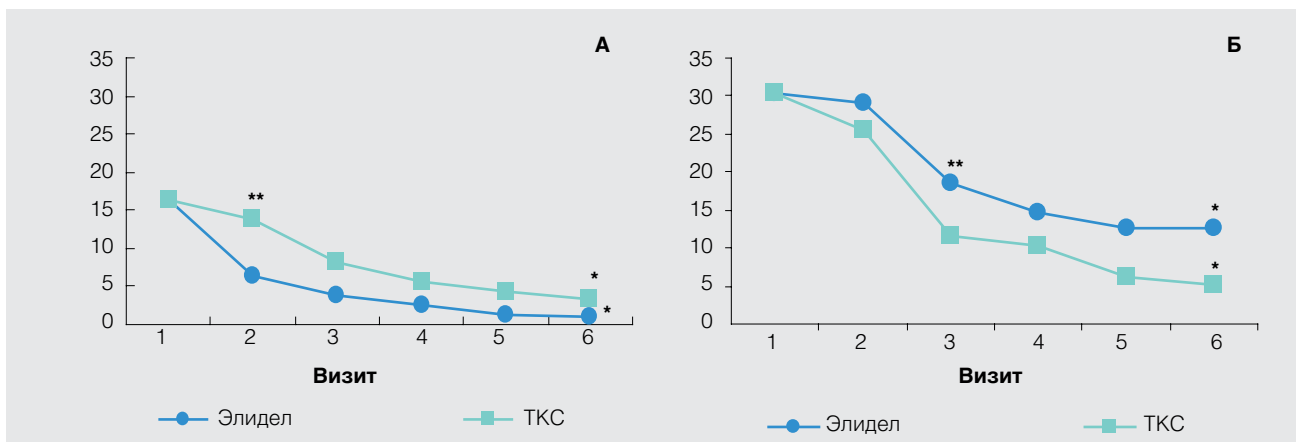


Рис. 3. Динамика интенсивности гиперемии у больных АД с лёгким (А) и среднетяжёлым (Б) течением на фоне разных фармакотерапевтических режимов (баллы по шкале симптомов)

Здесь и на рис. 4 и 5:

* — $p < 0,005$ при сравнении с исходными значениями внутри каждой фармакотерапевтической подгруппы;

** — $p < 0,05$ при сравнении разных фармакотерапевтических подгрупп в рамках одного визита

достиг контрольных значений только у больных с лёгким течением АД (визит 6), получавших этидел, но не ТКС. При среднетяжёлом течении АД уровень ФЛ ПГЛП, несмотря на достоверное его снижение к визиту 6, не достиг значений контроля ни в одной фармакологической подгруппе (см. рис. 6).

Исходный уровень ТАГ ПГЛП резко у больных АД значимо отличался от значения в группе контроля и был в 1,5 раза ниже, чем у здоровых детей (рис. 7).

Применение этидела у больных с лёгким течением АД сопровождалось значимым увеличением описываемого показателя, при этом на момент визита 6 достоверные различия с контрольными значениями отсутствовали.

Динамика уровня ТАГ у больных со среднетяжёлым течением АД, использовавших аналогичный режим фармакотерапии, была менее выраженной. Несмотря на имеющиеся значимые изменения

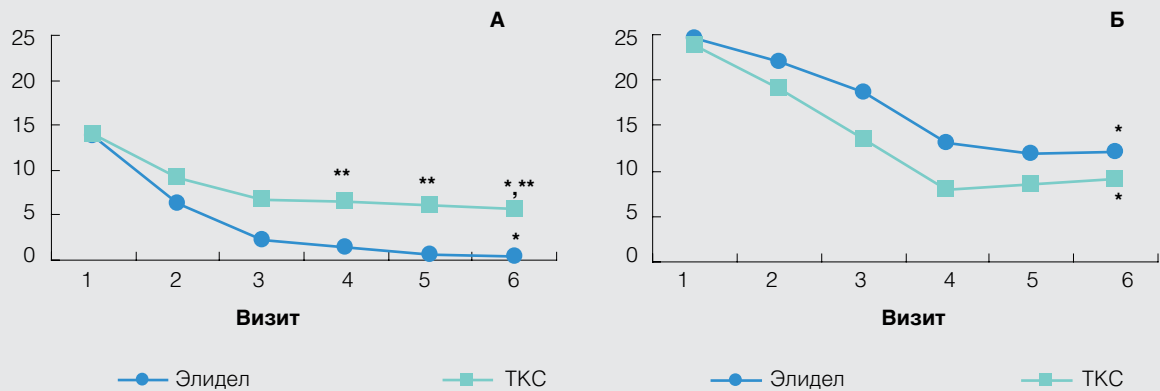


Рис. 4. Динамика интенсивности сухости кожи у больных АД с лёгким (А) и среднетяжёлым (Б) течением на фоне разных фармакотерапевтических режимов (баллы по шкале симптомов)

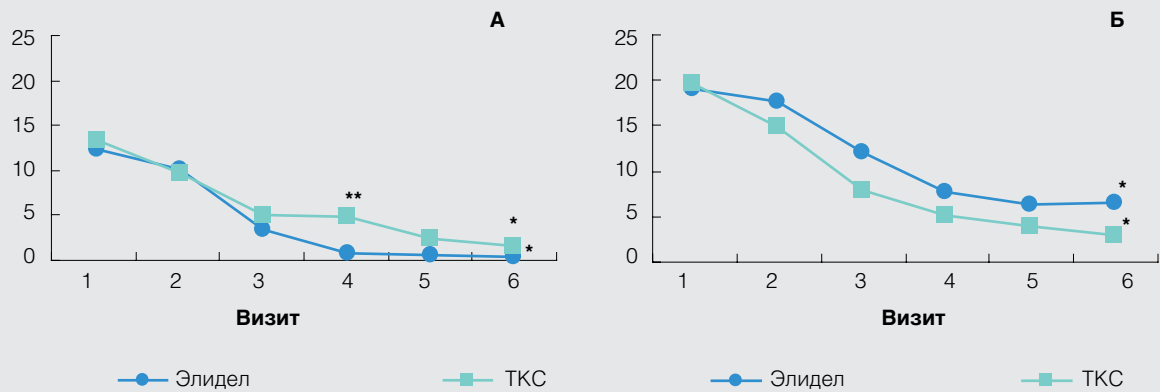


Рис. 5. Динамика интенсивности зуда у больных АД с лёгким (А) и среднетяжёлым (Б) течением на фоне разных фармакотерапевтических режимов (баллы по шкале симптомов)

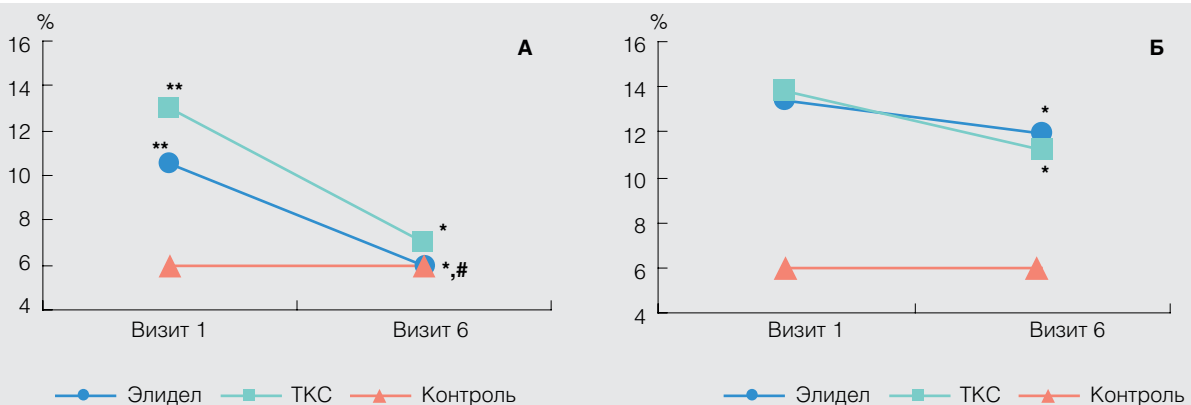


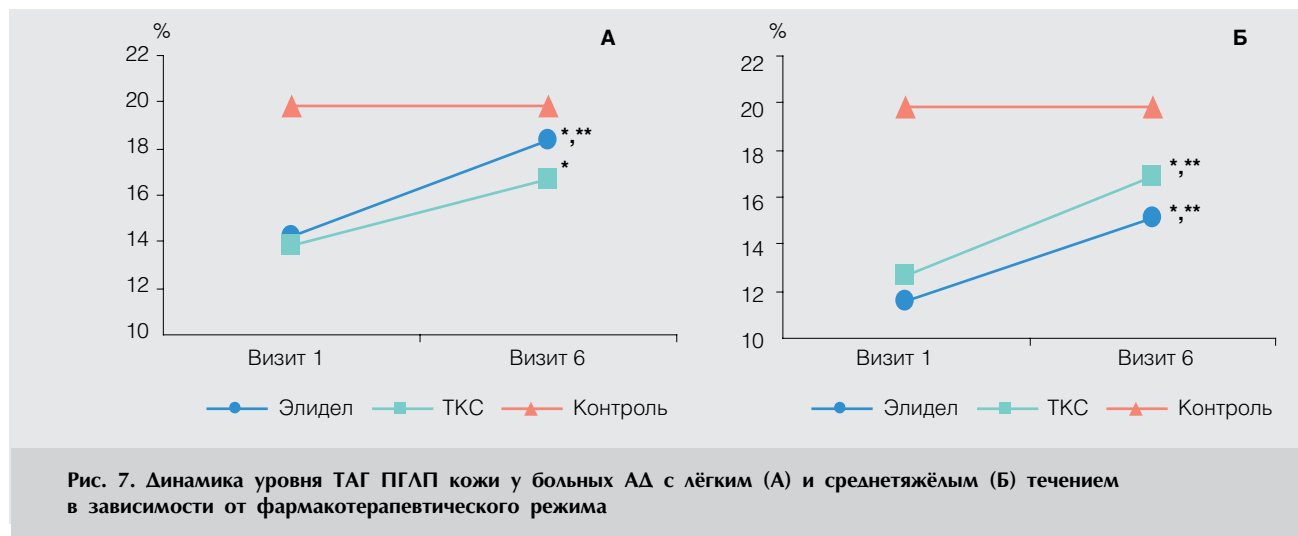
Рис. 6. Динамика уровня ФЛ ПГАП кожи у больных АД с лёгким (А) и среднетяжёлым (Б) течением в зависимости от фармакотерапевтического режима.

Здесь и на рис. 7:

* — $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями внутри каждой фармакотерапевтической подгруппы;

** — $p < 0,05$ при сравнении с контролем в рамках одного визита;

— $p > 0,05$ при сравнении с контролем в рамках одного визита



по окончании лечения (визит 6) в сравнении с визитом 1, уровень ТАГ не достигал значений контроля через 20 нед. лечения (см. рис. 7). Сопоставимые с описанными изменения были зарегистрированы при анализе динамики уровня ХЛ и ЭХ ПГЛП кожи.

Согласно условиям протокола исследования в случае развития обострения на фоне используемого фармакотерапевтического режима, требующего назначения большего объёма терапии (в сравнении с назначенным в рамках протокола), информацию о данном событии врач-исследователь вносил в соответствующий раздел ИРК. Это позволило оценить риск развития обострений на фоне терапии ТКС и пимекролимусом у детей с АД разной степени тяжести. Из табл. 3 видно, что большинство больных, не имевших обострения на протяжении лечебного периода, зарегистрировано в группе пациентов с лёгким течением АД, получавших в качестве базисной терапии пимекролимус, — 86,7%. При этом вероятность развития обострений болезни (отношение шансов — OR, odds ratio) для больных с лёгким течением АД, получавших ТКС, была в 1,30 раза выше ($p=0,008$) в сравнении с детьми, использовавшими элидел. Среди пациентов со среднетяжёлым течением

АД количество больных, не имевших обострений к окончанию лечебного периода, было сопоставимым при обоих режимах фармакотерапии (см. табл. 3).

Корреляционный анализ показал наличие прямой взаимосвязи балла индекса TIS и суммарного балла по шкале симптомов (к визиту 6) на фоне терапии элиделом ($r=0,44$; $p=0,032$), что свидетельствует о большей клинической эффективности препарата при низком значении индекса TIS. Положительная корреляционная взаимосвязь отмечена также между возрастом и суммарным баллом по шкале симптомов при использовании элидела на момент визита 6 ($r=0,53$; $p=0,024$), что демонстрирует большую эффективность препарата у детей раннего возраста. Прямые корреляции установлены для уровня ФЛ и ЖК ПГЛП кожи с суммарным баллом по шкале симптомов как при лёгком ($r=0,19$; $p=0,036$ и $r=0,21$; $p=0,043$ соответственно), так и при среднетяжёлом течении АД ($r=0,20$; $p=0,041$ и $r=0,35$; $p=0,038$ соответственно). Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между такими параметрами, как суммарный балл по шкале симптомов и уровень ТАГ ПГЛП кожи у детей, страдающих АД ($r = -0,39$; $p=0,018$), что сопоставимо с данными литературы.

Таблица 3

Количественное распределение пациентов исследуемых групп, не имевших обострений АД на протяжении лечебного периода

Фармакотерапевтический режим*		Число пациентов без обострений						OR	p
		визит 1	визит 2	визит 3	визит 4	визит 5	визит 6		
Больные с легким течением АД:	ТКС	15	13	11	9	9	9	1,30	0,008
	Элидел	15	14	13	13	13	13	0,77	
Больные со среднетяжёлым течением АД:	ТКС	15	12	10	9	9	9	—	—
	Элидел	15	13	11	11	10	9	—	

Обсуждение

Полученные в рамках проведенного исследования результаты демонстрируют наличие выраженных изменений состава ПГЛП кожи у детей, больных АД, не получавших адекватной противовоспалительной терапии, что ассоциировано с интенсивностью клинических симптомов болезни (балл по индексу TIS и шкале симптомов). Назначение фармакотерапии сопровождалось снижением суммарного балла по шкале симптомов, уменьшением индекса TIS и улучшением соотношения ФЛ, ХЛ, ЖК, ЭХ и ТАГ ПГЛП кожи. Однако описанные изменения зависели от выбранного фармакотерапевтического режима, тяжести болезни и возраста пациентов.

Установлено, что назначение пимекролимуса крема 1% (согласно данным снижения суммарного балла по шкале симптомов и восстановления соотношения ФЛ, ХЛ, ЭХ и ТАГ ПГЛП кожи) оправдано больным с лёгким течением АД (балл по TIS менее 17), у которых наблюдалась наибольшая эффективность применения препарата. Более того, степень положительного эффекта при использовании пимекролимуса была ассоциирована с меньшим возрастом пациентов и соблюдением длительного регулярного аппликационного режима.

Так, в случаях лёгкого течения АД по окончании лечебного периода (визит 6) на фоне применения элидела установлены сопоставимые с контролем значения ТАГ и ФЛ. При этом отмечено, что вероятность развития обострений в случае длительного применения данного препарата при легких проявлениях заболевания была достоверно меньше, чем при использовании ТКС. Такие результаты, по всей видимости, связаны с регулярным аппликационным режимом нанесения пимекролимуса, тогда как ТКС применялись эпизодически, коротким курсом или в порядке «терапии по требованию».

В случаях среднетяжелого течения АД, описанных для легкого течения заболевания, эффектов не установлено, восстановления уровня ФЛ и ТАГ до контрольных значений на фоне лечения как пимекролимусом, так и ТКС не произошло. Другими словами, у больных со среднетяжелым течением АД

не зарегистрировано преимущественной эффективности того или другого режима лечения, установлена лишь тенденция в сторону более выраженной динамики симптомов на фоне применения ТКС. Однако важным является результат, свидетельствующий о способности пимекролимуса предотвращать развитие обострений АД в случае его регулярного применения для контроля легких проявлений заболевания, в отличие от менее эффективного использования с той же целью ТКС, назначение которых в силу фобии к стероидам осуществляется в режиме «по требованию».

Как показали результаты настоящего исследования, элидел крем 1% более эффективен, чем ТКС, при лечении АД у детей младшего возраста с индексом TIS менее 17 баллов, а достижение максимального положительного эффекта при использовании данного фармакотерапевтического режима возможно при строгом соблюдении длительного регулярного режима применения препарата.

Литература

1. European Academy of Allergy and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTELL Consensus Group, 2006
2. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение, профилактика / Научно-практическая программа // Союз педиатров России. М., 2004.
3. Abramovits W. Atopic dermatitis. // J. Am. Acad. Dermatol. 2005 Jul. Vol. 53. № 1; S. 86–93.
4. Borres M. P., Björkstén B. Peripheral blood eosinophils and IL-4 in infancy in relation to the appearance of allergic disease during the first 6 years of life / *Pediatr. Allergy Immunol.* 2004 Jun. Vol. 15; № 3. P 216–20.
5. van Beijsterveldt C. E., Boomsma D. I. Genetics of parentally reported asthma, eczema and rhinitis in 5-yr-old twins // *Eur. Respir. J.* 2007 Mar. Vol. 29; № 3. P. 516–21.
6. Vickery BP Skin barrier function in atopic dermatitis / *Curr. Opin. Pediatr.* 2007 Feb. Vol. 19; № 1. P. 89–93.
7. Proksch E., Fölster-Holst R., Jensen J. M. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema // *J. Dermatol. Sci.* 2006 Sep. Vol. 43; № 3. P. 159–69.
8. Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра / Согласительный документ ассоциации детских аллергологов-иммунологов России. М., 2004.
9. Ревякина В. А., Огородова Л. М., Деев И. А., Петровский Ф. И., Бычкова С. В., Голосова Т. Г., Казакевич Н. В., Коростовцев Д. С., Липина В. Р., Сидоренко И. В., Смирнов Н. А., Черняк Б. А., Деева Е. В. Результаты Национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей // *Аллергология.* 2006. № 1. С. 3–10.

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО ВРОЖДЕННОГО СИФИЛИСА

И.А. ГОРЛАНОВ, И.Р. МИЛЯВСКАЯ, Л.М. ЛЕЙНА

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSING AND TREATMENT OF EARLY CONGENITAL SYPHILIS IN THE NEONATAL PERIOD

I.A. GORLANOV, I.R. MILIAVSKAYA, L.M. LEINA

Об авторах:

И.А. Горланов, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия (Санкт-Петербург);

И.Р. Милявская, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия (Санкт-Петербург);

Л.М. Лейна, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия (Санкт-Петербург).

Представлены результаты клинического наблюдения 158 больных ранним врожденным сифилисом. Показаны современные особенности его клиники и течения, которые чаще характеризуются генерализованным патологическим процессом, свойственным внутриутробным инфекциям с преимущественным поражением органов дыхания, печени и органов кроветворения, центральной нервной системы. Из специфических проявлений чаще наблюдается поражение костной системы (59%), поражения кожи выявлены у 21% больных. Изложены особенности подхода к антибактериальной терапии новорожденных и недоношенных детей.

Ключевые слова: ранний врожденный сифилис, клинический патоморфоз, лечение новорожденных.

The results of observation of 158 patients with early congenital syphilis are presented. Modern peculiarities of its clinical picture and course are described; they are frequently characterized by generalized pathological process typical of congenital infections with predominant involvement of the respiratory system, liver, blood-forming organs, and the central nervous system. As far as specific signs are concerned, the skeletal system is affected most frequently (59%), skin diseases were observed in 21% of patients. Specific approaches to antibacterial treatment of newborns and premature infants are described.

Key words: congenital syphilis, clinic pathomorphism, neonatal treatment.

Врожденный сифилис — внутриутробная инфекция, передающаяся трансплацентарно от больной сифилисом матери плоду и характеризующаяся своеобразной клинической картиной и возрастной периодичностью.

В конце XX века отмечался рост заболеваемости приобретенным сифилисом и как следствие — врожденным сифилисом. Среди причин увеличения числа больных врожденным сифилисом следует отметить следующие: миграция населения, отсутствие у ряда женщин определенного места жительства, отказ от наблюдения в женской консультации, увеличение числа необследованных женщин, поздняя постановка беременных на учет, социальная дезадаптация беременных (рост алкоголизма и наркомании), раннее начало половой жизни, недостаточное лечение заболевших, использование дюрантных препаратов, доступность самолечения. Эти факторы обуславливают появление

случаев врожденного сифилиса. Динамика заболеваемости врожденным сифилисом в Санкт-Петербурге приведена на рисунке.

Под нашим наблюдением находились 158 детей с ранним врожденным сифилисом (жители Санкт-Петербурга и Ленинградской области). Диагноз 148 больным был поставлен на первом месяце жизни, при обследовании и лечении в стационаре, куда они были переведены из родильных домов. У 10 детей диагноз был установлен в возрасте 1—4 мес. Эти дети родились внешне здоровыми и были выписаны домой из родильного дома. Картина врожденного сифилиса у них развилась стремительно, заболевание не было своевременно диагностировано, протекало крайне тяжело, что привело к летальному исходу у 3 детей в возрасте 1,5—4 мес. жизни.

Клиническая симптоматика врожденного сифилиса достаточно разнообразна. Наряду со специфическими признаками ему может быть присуща картина генерализованной внутриутробной инфекции, при которой наблюдается полиорганная симптоматика (недоношенность и незрелость новорожденных, поражение паренхиматозных орга-

нов, органов кроветворения, центральной нервной системы — ЦНС, легких).

Патоморфоз, происшедший в клинике заболевания, заключается в преобладании неспецифических проявлений, свойственных другим внутриутробным инфекциям (хламидиоз, токсоплазмоз, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции) и росте случаев скрытого врожденного сифилиса.

Среди наблюдаемых нами больных ранним врожденным сифилисом у 58 (36%) при рождении никаких признаков заболевания не наблюдалось, эти дети родились доношенными, с нормальными показателями физического развития и высокими оценками по шкале Апгар. У 56 (35%) детей, родившихся в срок, отмечались малая масса тела (до 2500 г), признаки задержки внутриутробного развития и морфофункциональные нарушения, 44 (28%) ребенка родились недоношенными в срок 28—36 нед. с массой тела от 800 до 2300 г.

При анализе клинических проявлений установлено, что самым частым признаком раннего врожденного сифилиса было поражение костей — у 110 (70%) пациентов. Чаще всего поражение костей проявлялось остеохондритом II степени, реже — III степени. Псевдопаралич Парро наблюдался у 6 больных. Достаточно часто выявлялись периоститы трубчатых костей (берцовых, бедренной, лучевой и локтевой), которые нередко сочетались с остеохондритом II степени. Гумозные очаги обнаружены только у 3 детей.

Специфические кожные проявления (сифилитическая пузырьчатка), которые облегчают постановку диагноза врожденного сифилиса с момента рождения, наблюдались у 23 (14,8%) больных. Высыпания у всех больных локализовались только на ладонях и подошвах, были представлены эрозиями с обрывками эпидермиса по периферии очагов на слегка инфильтрированном основании. Диффузная папулезная инфильтрация наблюдалась у 3 больных, она появлялась на первом месяце жизни. Кожа периоральной области, кистей и стоп была умеренно уплотнена, имела застойный красновато-синюшный цвет, на ней располагалось множество трещин, покрытых плотными, линейными геморрагическими корочками. Процесс разрешался крупнопластинчатым шелушением. Папулезную сыпь мы наблюдали только у 6 детей, у которых она возникла в возрасте 1—3 мес. жизни.

Специфический ринит, который, по мнению многих авторов, является довольно частым признаком врожденного сифилиса, среди наблюдаемых нами больных выявлен лишь у 4 детей (у 3 — в I стадии и у 1 — во II стадии, причем в клинической картине ринита у этого ребенка преобладали носовые кровотечения). Такой патоморфоз связан, по-видимому, с ранним началом антибактериальной терапии. Кроме того, часть новорожденных с рождения находилась на искусственной вентиляции легких, осмотр отоларингологом им не проводился.

У большинства больных специфические изменения кожи и слизистых при рождении отсутствовали, а клиника характеризовалась общим тяжелым состоянием и полиорганной висцеральной патологией, в связи с чем 34 новорожденных в первые же часы жизни были переведены в реанимационные отделения детских городских больниц. Тяжесть состояния у них была связана с нарастающей дыхательной недостаточностью и синдромом дыхательных расстройств (внутриутробная пневмония, множественные ателектазы, дисплазия легочной ткани) или поражением ЦНС (синдром возбуждения или угнетения ЦНС, судорожный синдром и др.). На искусственной вентиляции легких сроком от 3 до 40 сут. находились 29 больных.

Среди специфических поражений внутренних органов ведущим являлась гепатомегалия, которая нередко сочеталась со специфическим гепатитом, спленомегалией и изменениями в клиническом анализе крови. У наблюдаемых нами больных часто (у 75) встречалась гипохромная анемия; гемоглобин от 74 до 110 г/л; эритроциты от $1,3 \cdot 10^{12}$ /л до $3,8 \cdot 10^{12}$ /л. Реже (у 18 больных) обнаруживали тромбоцитопению от $40 \cdot 10^9$ /л до $100 \cdot 10^9$ /л. Лейкоцитоз (от $15 \cdot 10^9$ /л до $60 \cdot 10^9$ /л) отмечался у 46 больных, у 19 он сочетался с резким сдвигом влево лейкоцитарной формулы. Лейкемоидная реакция с появлением бластных форм обнаружена у 9 детей. Следует отметить, что лейкемоидная реакция всегда сопровождалась выраженной гепатоспленомегалией.

В качестве иллюстрации приводим историю болезни мальчика Г.

Ребенок Г. родился 10 июня 2002 г. на 31—32-й неделе беременности с массой тела 1900 г., длиной 42 см, в тяжелом состоянии с нарастающими признаками дыхательной недостаточности (одышка, обилие разнокалиберных, влажных хрипов в легких). На коже ладоней и подошв выявлены вялые пузыри диаметром 1—2 см с мутным содержимым. На 10-й день жизни ребенок был переведен с диагнозом: внутриутробная инфекция, синдром дыхательных расстройств в детскую городскую больницу № 17 Санкт-Петербурга. Мать ребенка страдает героиновой наркоманией в течение 3 лет, во время беременности на учете не состояла, не обследовалась. В родах у матери выявлена положительная реакция RW 4+ 1/320. При обследовании в отделении у ребенка помимо внутриутробной пневмонии и гипоксически-ишемического поражения ЦНС обнаружены гепатомегалия (+4 см), спленомегалия (+2 см). В биохимическом анализе крови: гипербилирубинемия 276 мкмоль/л (норма до 40 мкмоль/л), повышенная активность аланинаминотрансферазы — 150 ммоль/л·ч [норма до 57 ммоль/(л·ч)]. В клиническом анализе крови: Нв 96 г/л, эр. $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, л. $9,6 \cdot 10^9$ /л, п. 1%, с. 14%, э. 4%, лимф. 71%, мон. 10%; СОЭ 16 мм/ч. Анализ мочи без патологии. Результаты серологического обследования на 14-й день жизни

ни: RW 4+ 1/40, микрореакция 4+, РИТ 84%, РИФ_{abc} 4+. При рентгенологическом обследовании выявлены периоститы берцовых костей, остеохондрит 3-й степени, перелом правой плечевой кости, гумма правой лопатки. Осмотрен ЛОР-врачом и окулистом — патологии не выявлено. Антитела к хламидиям, вирусам герпеса, гепатита В и С не обнаружены. На основании анамнеза и клинико-серологических показателей был поставлен диагноз: *ранний врожденный сифилис с симптомами А50.0 (с поражением легких, кожи, костей, печени, селезенки)*. Наибольшие изменения отмечались со стороны костей и печени. Гипербилирубинемия за счет прямого билирубина — 140—208 мкмоль/л сохранялась до 40-го дня жизни, повышенный уровень трансаминаз — 112—165 ммоль/л час — до 50-го дня жизни. Нормализация показателей общего билирубина и трансаминаз произошла к 60-му дню жизни. Ребенок получал лечение пенициллином с 10-го по 38-й день жизни (в общей сложности 28 дней), в сочетании с гепатопротекторами, витаминами, люминалом, вливаниями глюкозы, магнезии. К моменту выписки классические серологические реакции негативировались, за время пребывания в стационаре он прибавил 1000 г, выписан в удовлетворительном состоянии.

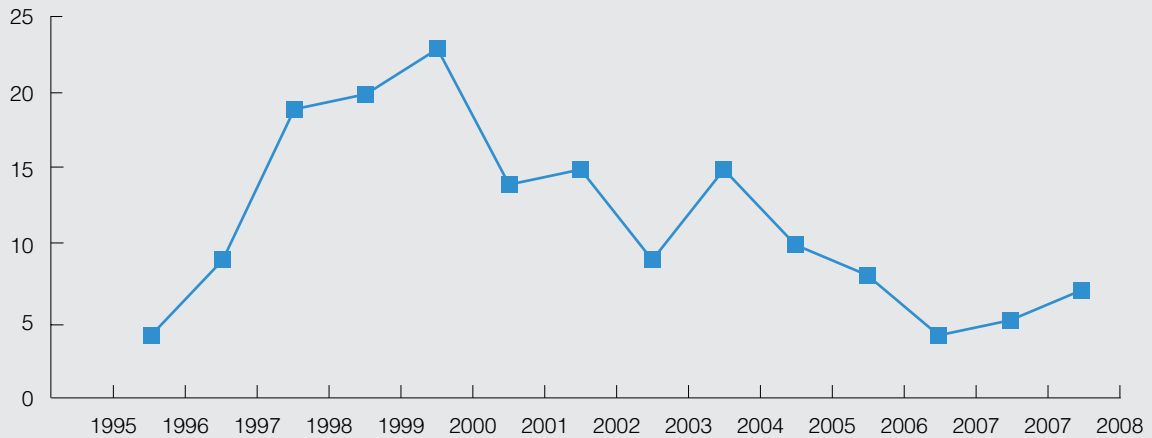
Поражение почек при раннем врожденном сифилисе встречается редко и протекает в виде гломерулонефрита или нефрозонефрита. У больных отмечается нарушение общего состояния, бледность кожных покровов, пастозность и отечность тканей; в моче выявляется протеинурия, гематурия и цилиндрурия. Среди наблюдаемых нами больных патология почек обнаружена у 5 детей. Она никогда не встречалась изолированно, а была лишь симптомом манифестного варианта течения врожденного сифилиса и сочеталась с поражением печени, селезенки, анемией, остеохондритом II—III степени, а у 4 больных — и с высыпаниями на коже. Протеинурия (0,891—6,9 г/л) наблюдалась у 3 больных, у них же в биохимическом анализе крови была выявлена диспротеинемия — снижение уровня альбуминов и повышение уровня α_2 -глобулинов и γ -глобулинов. У остальных детей содержание белка в моче было небольшим, у них преобладал микрогематурический синдром (эритроциты до 20—30, лейкоциты до 15—20, единичные цилиндры).

Говорить о специфическом поражении ЦНС при врожденном сифилисе можно только после проведения люмбальной пункции и определения серологических реакций в ликворе, так как практически у всех новорожденных выявляется перинатальное поражение нервной системы гипоксического, инфекционного, ишемического или травматического генеза, нередко сочетающееся с пирамидной и экстрапирамидной недостаточностью и гипертоническим синдромом. Специфические изменения, свойственные врожденному сифилису, проявляются гидроцефалией, сифилитическим менингитом или менин-

гоэнцефалитом. Клиника сифилитического поражения скудна, характеризуется вялостью ребенка, срыгиванием, монотонным криком, судорожным синдромом, очаговой симптоматикой. В спинномозговой жидкости выявляется лимфоцитарный цитоз и повышенное содержание белка. В обследуемой нами группе у 19 детей был диагностирован специфический менингит, у 9 — менингоэнцефалит с развитием в исходе гидроцефалии у 2 больных. Наиболее тяжелое течение менингоэнцефалита отмечалось у 5 детей, у которых имело место сочетание сифилитической и цитомегаловирусной инфекций. При компьютерной томографии у них были обнаружены множественные очаги ишемии и признаки энцефаломалиции, гиперэхогенность перивентрикулярных зон, снижение структурности мозговой ткани, мультифокальный поликистоз, что укладывалось в клинику нейроинфекции. У этих больных отмечались наиболее высокие показатели белка в спинномозговой жидкости (1320—3300 мг/л) и цитоза (308—660/3). При изолированном сифилитическом менингите уровень белка и цитоз был значительно ниже. Среди клеток всегда преобладали лимфоциты. Симптоматика специфических поражений нередко была стертой, однако люмбальная пункция проводилась в каждом случае врожденного сифилиса или при подозрении на него. В результате у 19 человек были выявлены положительные серологические реакции в ликворе (микрореакция и РИФ) при отсутствии выраженного цитоза и повышенного содержания белка, что позволило диагностировать латентный менингит. Прогноз для детей, перенесших специфический менингоэнцефалит с развитием в дальнейшем гидроцефалии, достаточно серьезный.

Специфическое сифилитическое поражение глаз у обследованных больных встречалось редко (у 2 детей был хориоретинит, у 4 — полная или частичная атрофия зрительных нервов).

Серологическая диагностика раннего врожденного сифилиса играет важнейшую роль в постановке диагноза. Традиционно проводится комплексное исследование, включающее постановку трепонемных и нетрепонемных тестов. В последние годы широко применяют ИФА с определением IgM и IgG, РПГА, а РСК практически не ставится. Трактовка лабораторных показателей представляет определенные трудности, так как далеко не всегда положительные тесты на сифилис у новорожденного означают его инфицирование. Известно, что специфические антитела, за исключением IgM, проникают в организм плода через сосуды плаценты и элиминируются из крови новорожденного к 3—5 месяцу жизни. IgM благодаря большой молекулярной массе трансплацентарно не передаются, однако могут вырабатываться у плода на материнские IgG. В связи с этим результаты серологического исследования следует оценивать в динамике не менее чем при трехкратном определении: в момент рождения из вены пуповины,



Заболееваемость ранним врожденным сифилисом в Санкт-Петербурге

на 7—10-й день жизни и после окончания специфической терапии на 20—28-й день жизни. Наиболее значимыми в диагностике являются показатели МРП, ИФА IgG, РИБТ. Показатели РПГА и РИФ диагностического значения не имеют.

Определение специфического IgM проводится сравнительно недавно, и его результаты не всегда поддаются клиническому обоснованию. Так, за 2006—2008 гг. были обследованы 635 новорожденных, рожденных от матерей, больных сифилисом или имеющих его в анамнезе. У 15 пациентов был выявлен врожденный сифилис, при этом положительный результат ИФА IgM наблюдался у 6 больных, сомнительный — у 3, отрицательный — у 6. В то же время положительный результат ИФА IgM отмечался у 7 детей, матери которых не болели сифилисом.

Наибольшие трудности в диагностике представляет скрытый врожденный сифилис. Этот диагноз был поставлен 24 детям, у которых отсутствовали какие-либо клинические проявления, а отмечались только положительные серологические реакции крови. Во избежание гипердиагностики врожденного сифилиса мы ставили диагноз «скрытый врожденный сифилис» по следующим критериям: если в процессе специфического лечения происходило нарастание позитивности первоначально отрицательных или слабоположительных количественных серологических реакций; когда титры противосифилитических антител в крови новорожденного ребенка оказывались выше, чем в крови матери. В связи с этим обязательно проводилось параллельное исследование сыворотки крови новорожденного ребенка и его матери.

В заключение следует сказать, что клиническая картина раннего врожденного сифилиса имеет

разнообразную симптоматику, которая в настоящее время чаще проявляется признаками внутриутробной инфекции и не всегда сопровождается специфическими патогномичными проявлениями. Это диктует необходимость обязательного обследования детей на врожденный сифилис во всех сомнительных случаях внутриутробной инфекции, особенно при отсутствии четких данных об обследовании матери в период беременности и родов. Несмотря на определенный патоморфоз, ранний врожденный сифилис у грудных детей протекает очень тяжело, создавая угрозу не только здоровью ребенка, но и его жизни.

Лечение детей, больных ранним врожденным сифилисом, проводится натриевой или новокаиновой солью бензилпенициллина в условиях стационара. Новорожденным и детям в возрасте до 6 мес. суточная доза пенициллина определяется из расчета 100 000 ЕД на 1 кг массы тела. Пенициллин относится к антибактериальным препаратам, для которых наиболее важным условием является длительное поддержание концентрации на относительно небольшом уровне. Одной из важных фармакокинетических характеристик является длительность периода полувыведения, которая определяет кратность введения. Физиологические особенности детского организма, обуславливающие изменение фармакокинетики препарата, могут оказывать существенное влияние на выбор и дозирование препаратов. Наибольшее внимания требует применение противомикробных препаратов у новорожденных детей, особенно недоношенных, что обусловлено незрелостью ферментных систем печени и механизмов клубочковой фильтрации почек, а также изменением распределения лекарственного средства вследствие большого объема

внечелюстной жидкости у новорожденных. Неправильное назначение препаратов может привести к тяжелым осложнениям антибиотикотерапии. У препаратов пенициллина увеличен период полувыведения из-за сниженной скорости клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, поэтому детям первого месяца жизни и недоношенным они назначаются в 4 введения. При проведении пенициллинотерапии недоношенным детям необходимо учитывать их постконцептуальный возраст (он определяется суммой, состоящей из срока беременности, на котором произошли роды, и возраста ребенка в неделях).

Нередко антибактериальное лечение новорожденному начинается в родильном доме, где в качестве стандарта противомикробной терапии применяется ампициллин. Этот препарат достаточно эффективен в лечении врожденного сифилиса, поэтому курс лечения ампициллином может продолжаться и в стационаре. Однако, как и при назначении пенициллина, следует соблюдать дозирование и кратность введения препарата. В зависимости от постконцептуального возраста ампициллин вводится недоношенным детям и детям первого месяца жизни двух- или трехкратно, а после 45 нед. жизни — 4 раза в сутки.

Эффективность специфического лечения раннего врожденного сифилиса оценивают не только по исчезновению клинических проявлений заболевания, нормализации лабораторных показателей, сниже-

нию позитивности серологических тестов, но и по улучшению физического и психомоторного состояния ребенка. Наш клинический опыт показывает, что все эти позитивные изменения начинают отмечаться к концу 3-й недели лечения, в связи с этим при скрытом и моносимптомном сифилисе (поражении костей) курс пенициллинотерапии должен составлять 20 дней, а при манифестных формах заболевания с поражением паренхиматозных органов и ЦНС — 28 дней. Специфическую терапию необходимо сочетать с неспецифической терапией (переливание крови или эритроцитарной массы по жизненным показаниям, назначение гепатопротекторов, ангиопротекторов, витаминов, эубиотиков и др.) и лечением сопутствующей патологии.

Ранняя диагностика и полноценное лечение раннего врожденного сифилиса помогут избежать гибели больных и развития поздних инвалидизирующих форм заболевания.

Литература

1. Райц М. М. Врожденный сифилис. М. 1935.
2. Милявская И. Р., Горланов И. А., Леина Л. М., Качанов В. П. Современные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики врожденного сифилиса. СПб. 2004. 27 с.
3. Чеботарев В. В., Гаевская О. В., Чеботарева И. В. Врожденный сифилис, его профилактика. Ставрополь. 2002.
4. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлова С. Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М., 2007. С. 410—411.
5. Янг Т., Мангум Б. Neofax. США. 2006. С. 20 — 21, 68 — 69.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ГЕНИТАЛЬНЫМИ МИКОПЛАЗМАМИ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

А.А. КУБАНОВА, М.Р. РАХМАТУЛИНА

Urinogenetal infectious diseases caused by genital mycoplasma. Clinical recommendations

А.А. KUBANOVA, М.Р. RAKHMATULINA

Об авторе:

А.А. Кубанова, директор, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», академик РАМН, д. м. н., профессор (Москва);
М.Р. Рахматулина, ведущий научный сотрудник, д.м.н., доцент, ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий» (Москва).

Приведены современные взгляды исследователей на роль генитальных микоплазм в развитии патологических процессов урогенитальной системы, обобщены показания к обследованию и лечению пациентов с урогенитальными инфекционными заболеваниями, вызванными генитальными микоплазмами; представлена тактика ведения пациентов с воспалительными заболеваниями органов мочеполового тракта, обусловленными генитальными микоплазмами.

Ключевые слова: *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, урогенитальные инфекционные заболевания, диагностика и лечение.

The work contains the modern ideas of researchers concerning the role of genital mycoplasma in development of pathologic processes in the urogenital system; indications for examination and treatment of patients with urogenital infectious diseases caused by genital mycoplasma have been generalized; the tactics for tracking patients with inflammatory urogenital tract diseases caused by genital mycoplasma were presented.

Key words: *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, urogenital infectious diseases, diagnostics and treatment.

Согласно данным современных исследователей более чем у 40% больных с воспалительными заболеваниями урогенитальной системы выявляются генитальные микоплазмы, при этом наибольшее клиническое значение имеют 3 представителя класса *Mollicutes* (микоплазм): *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*.

Mycoplasma genitalium в настоящее время большинством исследователей рассматривается как патогенный микроорганизм, способный вызывать уретрит, цервицит, воспалительные заболевания органов малого таза и патологию беременности. Распространенность *M. genitalium* среди мужчин без признаков уретрита, по данным разных исследователей, колеблется от 0 до 17,7%. Тем не менее при негонококковых уретритах (НГУ) эти микроорганизмы обнаруживают в 11,5–41,7% (в среднем 19,8%) наблюдений, а при негонококковых нехламидийных уретритах — в 3–54,5%. У женщин с признаками воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) в 7–10% случаев в образцах шейки матки и/или эндометрия были выделены *M. genitalium*.

Частота обнаружения *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* широко варьирует в различных популяционных группах, составляя от 10% до 50% (по данным ряда авторов — до 80%). Следует отметить, что уреоплазмы и *Mycoplasma hominis* нередко выявляются у клинически здоровых лиц и, являясь условно-патогенными микроорганизмами, могут в норме колонизировать органы урогенитальной системы. Однако при определенных условиях эти микроорганизмы могут потенцировать развитие воспалительных процессов мочеполового тракта.

Несмотря на неоднозначность мнений исследователей в отношении патогенной роли *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, в этиологической классификации Всемирной организации здравоохранения (2006 г.) и синдромальной классификации Centers for Disease Control and Prevention эти микроорганизмы выделены как возможные этиологические агенты неспецифических негонококковых уретритов, воспалительных заболеваний органов малого таза и бактериального вагиноза.

Основным путем инфицирования генитальными микоплазмами является прямой половой контакт, у детей инфицирование возможно при прохождении через родовые пути матери, колонизированные генитальными микоплазмами. При этом большинс-

тво исследователей связывают колонизацию урогенитальной системы генитальными микоплазмами с более молодым возрастом, низким социально-экономическим статусом, высокой сексуальной активностью, большим числом половых партнеров и другими факторами.

Классификация

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра диагноз урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, устанавливается следующим образом:

N34.0

+B96.8 уретрит, вызванный уточненным бактериальным агентом (*M. genitalium* и/или *Ureaplasma urealyticum* и/или *Mycoplasma hominis*);

B07.0

+B96.8 вагинит, вызванный уточненным бактериальным агентом (*M. genitalium* и/или *Ureaplasma urealyticum* и/или *Mycoplasma hominis*);

N72.0

+B96.8 цервицит, вызванный уточненным бактериальным агентом (*M. genitalium* и/или *Ureaplasma urealyticum* и/или *Mycoplasma hominis*).

Клиническая картина

При анализе анамнестических данных пациента особое внимание следует уделить:

- данным акушерско-гинекологического, урологического и полового анамнеза;
- данным клинико-лабораторного обследования полового партнера;
- сведениям о наличии в анамнезе инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, либо других урогенитальных инфекционных заболеваний, в том числе передаваемых половым путем;
- данным, свидетельствующим об отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе (перинатальные потери, бесплодие и др.);
- данным о рецидивирующих патологических процессах урогенитальной системы, ассоциированных с нарушением микробиоценоза слизистых оболочек мочеполовой системы (бактериальный вагиноз, неспецифический уретрит и др.);
- данным о приеме лекарственных препаратов, в том числе антибактериальных, в течение последних 3 месяцев.

Субъективные симптомы

Уретрит, вызванный генитальными микоплазмами:

- дизурия (зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании);
- дискомфорт, зуд, жжение в области уретры;
- слизисто-гнойные или слизистые выделения из уретры;

- учащенное мочеиспускание и/или императивные позывы на мочеиспускание (при переходе воспалительного процесса на задний отдел уретры и шейку мочевого пузыря);
- болезненность во время половых контактов (диспареуния).

Вагинит, вызванный генитальными микоплазмами:

- слизистые или слизисто-гнойные выделения из половых путей;
- дискомфорт, зуд, жжение на слизистой оболочке влагалища;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния).

Цервицит, вызванный генитальными микоплазмами:

- кровянистые выделения после половых контактов;
- дискомфорт или боль в нижней части живота;
- болезненность во время половых контактов (диспареуния).

Объективные симптомы

Уретрит, вызванный генитальными микоплазмами:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры;
- слизисто-гнойные или слизистые выделения из уретры.

Вагинит, вызванный генитальными микоплазмами:

- гиперемия слизистой оболочки влагалища;
- слизистые или слизисто-гнойные вагинальные выделения.

Цервицит, вызванный генитальными микоплазмами:

- отечность, рыхлость, гиперемия и эрозия слизистой оболочки шейки матки;
- слизистые или слизисто-гнойные выделения из цервикального канала.

Колонизация мочеполовой системы женщин генитальными микоплазмами (*Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*) нередко ассоциирована с бактериальным вагинозом. В этом случае основными симптомами заболевания будут являться:

- гомогенные беловато-серые вагинальные выделения, часто с неприятным запахом, усиливающиеся после незащищенного полового акта или после менструации;
- дискомфорт в области наружных половых органов;
- диспареуния (болезненность во время полового акта);
- иногда — зуд и/или жжение на слизистой оболочке половых органов, дизурия (зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании).

При проведении дополнительных исследований будет определяться повышение значения pH вагинального экссудата > 4,5, положительный результат аминотеста и изменения микроценоза влагалища, выявляемые при микроскопическом исследовании вагинального экссудата.

Диагностика урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами.

Показания к обследованию на *M. genitalium*:

- клинические и /или лабораторные признаки воспалительного процесса органов урогенитального тракта (уретрит, вагинит, цистит, цервицит, ВЗОМТ, пиелонефрит, простатит и др.);
- выявление *M. genitalium* у полового партнера;
- смена полового партнера при отсутствии использования барьерных методов контрацепции;
- предгравидарное обследование половых партнеров;
- обследование женщин во время беременности;
- предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза с высоким риском развития инфекционных осложнений;
- наличие отягощенного акушерского или гинекологического анамнеза (невынашивание беременности, перинатальные потери, бесплодие и др.).

Проведение обследования на *M. genitalium* также рекомендуется при выявлении других возбудителей инфекций, передаваемых половым путем.

Показания к обследованию на *U. urealyticum* и *M. hominis*:

- клинические и /или лабораторные признаки воспалительного процесса органов урогенитального тракта (уретрит, простатит, цистит, цервицит, ВЗОМТ, эрозия шейки матки, пиелонефрит, вагинит и др.);
- рецидивирующие патологические процессы, связанные с нарушением баланса вагинального биотопа (бактериальный вагиноз);
- предгравидарное обследование половых партнеров;
- предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза с высоким риском развития инфекционных осложнений;
- наличие отягощенного акушерского или гинекологического анамнеза (невынашивание беременности, перинатальные потери, бесплодие);
- возможность инфицирования плода при осложненном течении беременности.

Для качественного проведения лабораторной диагностики важное значение имеет правильное получение клинического материала для исследования от пациента. В случае несоблюдения основных правил получения образцов для исследования повышается вероятность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Для получения достоверных результатов лабораторных исследований для идентификации генитальных ми-

коплазм необходимо соблюдение ряда требований, к которым относятся:

- сроки получения клинического материала с учетом применения антибактериальных препаратов (до начала лечения или не ранее чем через 1 месяц после окончания антибактериальной терапии);
- получение образцов клинического материала из очагов максимальной концентрации возбудителя (с учетом пола и возраста пациента);
- получение клинического материала из уретры не ранее чем через 3 часа после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений — через 15—20 минут после мочеиспускания;
- получение клинического материала из цервикального канала и влагалища перед менструацией или через 1—2 дня после ее окончания;
- получение клинического материала в достаточном для лабораторных исследований объеме;
- максимальное соблюдение условий получения клинического материала, предотвращающих возможную его контаминацию резидентной микрофлорой урогенитального тракта;
- соблюдение условий герметичности, стерильности и целостности образцов клинического материала в процессе его транспортирования в лабораторию.

Клинический материал для лабораторных исследований получают:

- у мужчин — из уретры, по показаниям — из предстательной железы; возможно исследование эякулята и первой порции утренней мочи;
- у женщин — из уретры, влагалища и цервикального канала;
- у детей и лиц женского пола, не имевших в анамнезе половых контактов с пенетрацией, — из уретры (при возможности), влагалища, при осмотре с использованием детских гинекологических зеркал и при проведении вагиноскопии — из цервикального канала;
- у лиц женского пола, перенесших гистерэктомию, — из уретры, боковых сводов влагалища.

Лабораторные исследования

1. Микроскопическое исследование клинического материала из уретры, влагалища и цервикального канала проводится с целью:

- оценки состояния эпителия уретры, влагалища, цервикального канала;
- оценки степени лейкоцитарной реакции;
- исключения сопутствующих ИППП (гонококковая инфекция, урогенитальный трихомониаз);
- оценки состояния микробиоценоза влагалища.

Диагностическими критериями, подтверждающими наличие уретрита у мужчин, являются:

- обнаружение 5 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в мазках из уретры

при просмотре более 5 полей зрения при увеличении микроскопа $\times 1000$;

- обнаружение 10 и более лейкоцитов в осадке первой порции мочи (при увеличении микроскопа $\times 400$).

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие уретрита у женщин, является:

- обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в мазках из уретры при просмотре более 5 полей зрения при увеличении микроскопа $\times 1000$.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие вагинита, является соотношение полиморфноядерных лейкоцитов к клеткам плоского эпителия более чем 1:1.

Диагностическим критерием, подтверждающим наличие цервицита, является обнаружение 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения в мазках из цервикального канала при просмотре более 5 полей зрения при увеличении микроскопа $\times 1000$. Для установления диагноза цервицита обязательно наличие клинических признаков воспаления (слизисто-гнойных выделений из цервикального канала), т.е. диагноз может быть установлен при наличии совокупности клинических и лабораторных показателей.

2. Для идентификации *M. genitalium* единственным методом исследования является метод ПЦР. В связи с низкой скоростью деления клеток микроорганизма и высокими требованиями к составу сред для роста *M. genitalium* культуральный метод исследования для выявления данного патогена не применяется. Диагностика урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, методом иммуноферментного анализа также является нецелесообразной в связи с низкими иммуногенными свойствами микроорганизмов и возможностью перекрестных реакций с другими представителями своего класса.

3. Для идентификации *U. urealyticum* или *M. hominis* проводится культуральное (бактериологическое) исследование с количественным определением выделенных микроорганизмов. Клинически значимым является обнаружение *U. urealyticum* или *M. hominis* в количестве более 10^4 КОЕ/мл.

Дополнительные исследования (при наличии клинических проявлений заболевания):

- исследования на ИППП;
- культуральное исследование на факультативно- и облигатно-анаэробные микроорганизмы;
- постановка комплекса серологических реакций на сифилис;
- определение антител к ВИЧ, гепатиту В и С;
- клинический анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови;
- УЗИ органов малого таза;
- 2-стаканная проба Томпсона;
- кольпоскопия;

- уретроскопия;
- вагиноскопия;
- лапароскопическое исследование (при обследовании женщин с бесплодием или ВЗОМТ);
- консультации смежных специалистов (при необходимости).

Консультации смежных специалистов:

- гинеколога:
 - с целью диагностики возможных осложнений со стороны репродуктивной системы;
 - при воспалительных заболеваниях органов малого таза;
 - при осложненном течении беременности;
 - при необходимости инвазивного исследования органов мочеполовой сферы у больной, страдающей воспалительными заболеваниями органов малого таза;
- уролога:
 - с целью диагностики возможных осложнений со стороны репродуктивной системы;
 - при тяжелом или средней степени тяжести течения эпидидимита, эпидидимоорхита, простатита.

Лечение

Показания к антибактериальной терапии урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M. genitalium*:

- выявление *M. genitalium* у пациента или его полового партнера.

Показания к антибактериальной терапии урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M. hominis* и/или *U. urealyticum*:

- клинические проявления воспалительного процесса и выявление *M. hominis* или *U. urealyticum* в количестве $> 10^4$ КОЕ/мл;
- предстоящие оперативные или инвазивные лечебно-диагностические манипуляции в области мочеполовых органов и выявление *M. hominis* или *U. urealyticum* в количестве $> 10^4$ КОЕ/мл;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (невынашивание беременности, бесплодие, перинатальные потери и др.) и выявление *M. hominis* или *U. urealyticum* в количестве $> 10^4$ КОЕ/мл;
- возможность инфицирования плода при осложненном течении настоящей беременности.

Основными целями лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами являются:

- достижение клинической эффективности лечения (уменьшение или исчезновение клинических симптомов заболевания);
- достижение лабораторной эффективности лечения (эрадикация *M. genitalium*, эрадикация или снижение количества *U. urealyticum* и/или *M. hominis* менее 10^3 КОЕ/мл);

- предотвращение развития осложнений;
- предупреждение инфицирования других лиц.

Выбор препаратов и схем терапии проводится с учетом анамнестических данных (аллергические реакции, индивидуальная непереносимость препаратов, наличие сопутствующих инфекций, передаваемых половым путем).

Решение о проведении антибактериальной терапии заболеваний, вызванных *U. urealyticum* и/или *M. hominis* у беременных, принимается совместно с акушерами-гинекологами после оценки предполагаемого риска возникновения патологии беременности и возможного влияния инфекционных агентов на плод.

Схемы лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M. genitalium*:

- джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней
или
- доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней;
или
- азитромицин 500 мг внутрь в первый день, далее по 250 мг в сутки в течение 4 дней.

Схемы лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *U. urealyticum*

Рекомендованная схема лечения:

- доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7—10 дней.

Альтернативная схема лечения:

- джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7—10 дней.

Схемы лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M. hominis*

Рекомендованная схема лечения:

- джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7—10 дней.

Альтернативная схема лечения:

- доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7—10 дней.

Лечение беременных:

- джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительных процессов мочеполовых органов, результатов лабораторных и инструментальных исследований, оценки степени риска предстоящих оперативных или инвазивных вмешательств, акушерско-гинекологического анамнеза, у беременных — течения настоящей беременности. В зависимости от вышеперечисленных факторов длительность терапии может быть увеличена до 14 дней.

Установление клинико-микробиологических критериев излеченности урогенитальных инфек-

ционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, проводится через 1 месяц после окончания лечения (методом ПЦР для *M. genitalium* и культуральным методом с количественным определением для *U. urealyticum* и *M. hominis*). При отрицательных результатах обследования или при выявлении *U. urealyticum* или *M. hominis* в количестве менее чем 10^3 КОЕ/мл пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат.

При отсутствии эффективности лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M. genitalium*, необходимо назначение другого антибактериального препарата. При сохранении клинических проявлений заболевания и выявления на контрольном обследовании *U. urealyticum* и/или *M. hominis*, в количестве более 10^4 КОЕ/мл рекомендуется назначение другого антибактериального препарата. При отсутствии клинических проявлений заболевания и выявления *U. urealyticum* и/или *M. hominis* в количестве более 10^4 КОЕ/мл возможно динамическое наблюдение пациента с оценкой клинической картины заболевания и лабораторных показателей, при необходимости — повторное назначение терапии.

Ведение половых партнеров

1. Необходимо проведение клинико-лабораторного обследования и назначение лечения половым партнерам пациентов с выявленными урогенитальными инфекционными заболеваниями, вызванными *M. genitalium*.

2. Половые партнеры лиц, у которых выявлены *U. urealyticum* и/или *M. hominis*, подлежат лечению при наличии у них клинической симптоматики воспалительного процесса мочеполовых органов и при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе у партнерши.

3. В период лечения и диспансерного наблюдения рекомендуется воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции при половых контактах до установления критерия излеченности.

Литература

1. Ross J. D., Jensen J. S. Mycoplasma genitalium as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment. Sex Transm Infect 2006. Vol. 82; № 4. P. 269—271.
2. Clausen H. F., Fedder J., Drasbek M., Nielsen P. K., Toft B., Ingerslev H. J., Birkelund S., Christiansen G Serological investigation of Mycoplasma genitalium in infertile women. Hum Reprod 2001. Vol. 16. P. 1866—74.
3. Bradshaw C. S., Chen M. Y., Fairley C. K. Persistence of Mycoplasma genitalium following azithromycin therapy. PLoS ONE. 2008;3 (11): e3618. Epub 2008 Nov 3
4. Yokoi S., Maeda S., Kubota Y., Tamaki M., Mizutani K., Yasuda M., et al. The role of Mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum biovar 2 in postgonococcal urethritis. Clin Infect Dis 2007; 45 (7): 866—71
5. Cohen C. R., Mugo N. R., Astete S. G., Odondo R., Manhart L. E., Kiehlbauch J. A., et al. Detection of Mycoplasma genitalium in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis. Sex Transm Infect 2005. Vol. 81; № 6. P. 463—6.
6. В. В. Рафальский и соавт., 18 ECCMID, 2008, Poster № 1545.



Когда другие макролиды бессильны...

Вильпрафен®

джозамицин

- Доказанная эффективность в отношении хламидийных, микоплазменных и смешанных инфекций урогенитального тракта
- Благоприятный профиль безопасности: отсутствие патологического влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных
- Заслуженное доверие ведущих российских экспертов в области лечения урогенитальных инфекций

ЗАО Астеллас Фарма

Московское Представительство,
109147 Москва, Марксистская ул. 16
телефон: (495) 737 07 55; факс (495) 737 07 57

 **astellas**

Свет, ведущий к жизни

Создана слиянием Yamanouchi и Fujisawa

ГЕПТРАЛ® В ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

М.М. ХОБЕЙШ

Heptral® in therapy of psoriasis

М.М. HOBEJSH

Об авторе:

М.М. Хобейш, доцент, кафедра дерматовенерологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

Несмотря на то что весьма детально изучен патогенез псориаза, лечение его по-прежнему остается одной из самых актуальных и сложных задач дерматологии. Адеметионин (Гептрал®) – препарат, который может быть с успехом применен в лечении этого дерматоза и с точки зрения необходимости элиминации основных провоцирующих факторов (нарушение функции гепатобилиарной системы, нестабильность психоэмоционального статуса, повышенная тревожность, депрессия), и как сопроводительная терапия при лечении иммуносупрессивными препаратами для минимизации гепатотоксичности, а также при нетяжелых вариантах псориатического артрита для обеспечения частичной регенерации хрящевой ткани и уменьшения болевого синдрома.

Ключевые слова: псориаз, адеметионин (Гептрал®), лечение.

Despite of the fact that psoriasis pathogenesis has been studied thoroughly, treatment of this disease is still one the most acute and complicated dermatological problems. Ademetionine (Heptral®) is a medicine that can be successfully used in therapy of this dermatosis, both in terms of elimination of main initiating agents (hepatobiliary system dysfunction, psychoemotional instability, increased anxiety, depression), and as an accompanying therapy in treatment with immunosuppressive medicines for hepatotoxicity minimization, as well as in case of light psoriatic arthritis in order to ensure partial cartilaginous tissue regeneration and pain syndrome reduction.

Key words: psoriasis, ademetionine (Heptral®), treatment.

Псориаз — системное иммуноассоциированное заболевание мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

Псориаз является одним из наиболее распространенных хронических дерматозов. На сегодняшний день в мире зарегистрировано 125 млн пациентов с этим заболеванием, из них на территории Российской Федерации — около 2,8 млн. Частота его встречаемости в структуре дерматологических заболеваний составляет 40% [6].

Несмотря на то что в большинстве случаев псориаз не угрожает жизни, тем не менее он является причиной серьезных психологических проблем, поводом для самоизоляции, социальной дезадаптации. При обострении дерматоза у пациента чаще всего возникает тяжелый эмоциональный стресс, неудов-

летворенность жизнью, значительное изменение уровня социально-психологического комфорта, ощущение собственной неполноценности. Среди всех больных псориазом до 5% — пациенты, страдающие выраженными депрессивными расстройствами [8,9] и даже помышляющие в ряде случаев о суициде. Особенно страдают молодые люди до 20—25 лет. В свою очередь переживания и эмоциональное напряжение, снижение качества жизни у больных псориазом отрицательно влияют на течение патологического процесса и эффективность терапии. Обострения наступают чаще и быстрее у пациентов с психологической нестабильностью [11,13].

Высокая частота псориаза, неуклонный рост заболеваемости, существенное снижение качества жизни большинства больных, развитие у них психологических и социальных проблем — всё это придает вопросам терапии данного дерматоза большую актуальность. Несмотря на то что весьма детально изучен патогенез болезни, лечение ее по-прежнему остается одной из самых актуальных и сложных задач дерматологии [8—10].

При выборе варианта терапии больного псориазом необходимо учитывать следующее:

- клинические критерии тяжести псориаза: клиническую форму, распространенность и активность (т. е. стадию) псориатического поражения, особенности локализации (например, «проблем-

ные» локализации — открытые участки кожи, ладони и подошвы);

- соматический статус и возможную реакцию на предполагаемое лечение;
- опыт предшествующей терапии;
- психологическое состояние (оценку качества жизни) и мотивацию пациента.

Однако обязательное условие полноценного лечения всех больных псориазом — элиминация провоцирующих факторов, под воздействием которых происходит дебют псориаза, а в последующем — эскалация дерматоза.

Основными провоцирующими факторами развития псориаза являются:

- стрессы, психоэмоциональное перенапряжение;
- инфекционные заболевания (стрептококковые и герпесвирусные инфекции);
- нарушение функции желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы;
- гормональные нарушения;
- применение некоторых групп медикаментов (бета-блокаторы, препараты лития и золота, интерфероны, пероральные контрацептивы и др.);
- злоупотребление алкоголем, курение, наркотики;
- травмы кожи.

Таким образом, при лечении больного псориазом важно определить и элиминировать те провоцирующие факторы, которые максимально задействованы в каждом конкретном случае. Для некоторых больных — это коррекция нарушений психоэмоционального статуса, санация очагов фокальной инфекции, коррекция гормонального фона, нормализация функции желудочно-кишечного тракта, в частности гепатобилиарной системы. Для других пациентов более актуальны минимизация токсических воздействий и устранение их последствий, отмена противопоказанных при псориазе лекарственных препаратов.

При ограниченном вульгарном псориазе (поражении менее 10% кожного покрова, PASI <10 баллов) и элиминации основных провоцирующих факторов достаточной является наружная терапия. Однако при распространенном вульгарном псориазе (поражении более 10% кожного покрова, PASI >10 баллов) и тяжелых клинических формах кроме наружной терапии необходимо проведение системного лечения.

Системная терапия должна назначаться в следующих случаях:

- при неэффективности наружной терапии ограниченных форм псориаза (при поражении менее 10% поверхности тела);
- для устранения провоцирующих факторов и последствий их действия;
- при обширных бляшечных высыпаниях, занимающих более 10% кожной поверхности;
- при тяжелых формах псориаза (псориатический артрит, эритродермия, эксудативный и пустулезный псориаз).

Системное лечение предполагает проведение гипосенсибилизирующей и детоксицирующей терапии (препараты кальция, тиосульфат натрия, реамберин), а также терапии, корригирующей нарушения микрогемодинамики (пентоксифиллин, дипиридамол, реополиглокин, гепарин).

Тем не менее современная патогенетическая терапия псориаза заключается в применении супрессивных методов, направленных на снижение пролиферативной активности кератиноцитов и нормализацию их дифференцировки, подавление иммунных реакций в дерме и устранение дисбаланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами [8]. Безусловно, системная иммуносупрессивная терапия имеет конкретные показания:

- тяжелые клинические формы псориаза (псориатический артрит, эритродермия, эксудативный и пустулезный псориаз);
- обширные псориатические поражения (более 10% кожной поверхности, PASI >30 баллов);
- псориаз, резистентный к другим вариантам системной терапии, или случаи непереносимости/неприемлемости иных системных средств;
- значительное ухудшение качества жизни.

Системная медикаментозная иммуносупрессивная терапия при псориазе проводится следующими средствами: иммуносупрессивными препаратами (циклоsporин, метотрексат, лефлуномид, эфиры фумаровой кислоты); синтетическими ретиноидами (производные ацитретина); антицитокиновыми препаратами (инфликсимаб, адалимумаб); глюкокортикостероидами (в исключительных случаях — при острой псориатической эритродермии и генерализованном пустулезном псориазе — коротким курсом, не более 2—3 недель).

Практически все иммуносупрессивные средства метаболизируются в печени и в ряде случаев (обычно при длительном приеме или неадекватно высоких дозах) могут приводить к изменениям состояния и функции этого органа. Так, метотрексат в высоких дозах вызывает острое повреждение гепатоцитов, а длительная терапия низкими дозами препарата приводит к развитию фиброза печени [12]. Гепатотоксичность является одной из главных причин снижения доз иммуносупрессивных препаратов и иногда отказа от терапии этими средствами [12]. Однако гепатотоксичный препарат не всегда можно отменить или заменить другим, более безопасным. Рациональный выход — применение гепатопротекторов, предшествующее или сопровождающее лечение потенциально гепатотоксичным средством.

Сопроводительная терапия в качестве гепатопротекторов при проведении иммуносупрессивного лечения безусловно целесообразна. Во-первых, печень — главный орган метаболизма человеческого организма, функциональный барьер между кишечником и кровотоком, что делает ее особенно подверженной повреждениям, в том числе медика-

ментозным. Учитывая, что у больных псориазом весьма часто исходно имеет место патология гепатобилиарной системы, это приобретает особую значимость. Во-вторых, печень участвует в метаболизме и выведении большинства иммуносупрессивных средств, а токсические поражения печени и снижение эффективности ферментных систем (монооксидаз) приводят к нарушению клиренса и увеличению токсичности последних.

Так как при всех заболеваниях печени, сопровождающихся нарушением функциональной способности гепатоцитов и внутрипеченочным холестазом, развивается патологический дефицит адеметионина, рекомендуется его восполнять. С этой целью применяется препарат адеметионин (гептрал®) — биологически активное соединение, аналогичное внутриклеточному адеметионину, — «донор для гепатоцита» [2]. Гептрал® оказывает холелетическое и холекинетическое действие; обладает дезинтоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным, антифиброзным нейропротективным свойствами [4]. При лекарственном поражении печени этот препарат предотвращает прогрессирование холестаза, нейтрализует свободные кислородные радикалы, снижает восприимчивость к окислительному стрессу, оказывает стабилизирующее действие на клеточные мембраны гепатоцитов [5].

Убедительны данные рандомизированного контролируемого двойного слепого клинического исследования — «Гептрал® в профилактике холестаза, вызванного циклоспорином» [11]. Из 72 больных в процессе исследования на протяжении 3 мес. 36 получили циклоспорин и 36 — циклоспорин на фоне применения гептрала®. Гепатотоксичность и холестаз наблюдались у 42% пациентов при монотерапии циклоспорином против 0% в группе сочетанной терапии циклоспорином и гептралом® [11].

Гептрал® — уникальный гепатопротектор с антидепрессивным эффектом, что является весьма ценным качеством этого лекарственного средства для больных псориазом, для большинства из которых характерны повышенная тревожность, склонность к невротическим реакциям, депрессии. Гептрал® является атипичным антидепрессантом. Он оказывает стабилизирующее влияние на уровень нейротрансмиттеров, эффективен при рекуррентных (эндогенной и невротической) депрессиях, резистентных к амитриптилину. Антидепрессивная активность проявляется постепенно, начиная с конца 1-й недели лечения, и стабилизируется в течение 2 нед. [1, 4]. Способность гептрала® быстро улучшать настроение и снижать тревогу была продемонстрирована результатами метанализа 19 клинических исследований с включением 498 пациентов с де-

прессиями различного генеза: у большинства пациентов снижение тревоги отмечалось на 4-й день, подъем настроения на 7-й день [7].

Немаловажна для больных псориазом способностью гептрала® повышать синтез протеогликанов и обеспечивать частичную регенерацию хрящевой ткани, уменьшать болевой синдром, сопоставимый с эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов при практически полном отсутствии побочных эффектов [3, 4].

При необходимости интенсивной терапии препарат назначают внутримышечно или внутривенно в суточной дозе 400—800 мг (1—2 флакона) ежедневно. Длительность внутривенной интенсивной терапии может составлять 2—3 нед., по инструкции препарат вводят только в прилагаемом растворителе. При поддерживающей терапии гептрал® назначают внутрь в суточной дозе 800—1600 мг (2—4 таблетки), в среднем 2—4 нед.

Таким образом, адеметионин (гептрал®) — препарат, который может быть с успехом применен у больных псориазом и с точки зрения необходимости элиминации основных провоцирующих факторов (нарушение функции гепатобилиарной системы, нестабильность психоэмоционального статуса, повышенная тревожность, депрессия), и как сопроводительная терапия при лечении иммуносупрессивными препаратами для минимизации гепатотоксичности, а также при нетяжелых вариантах псориазического артрита.

Литература

1. Буеверов А. О. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2001, № 3.
2. Волчкова Е. В., Лопаткина Т. Н., Сиволап Ю. П. Поражение печени в наркологической практике. М.: Анахарсис, 2002.
3. Горьков В. А. Психиатрия и психофармакология. 2000, № 6.
4. Инструкция по применению гептрала® в России от 26.04.2004.
5. С. В. Моисеев. Лекарственная гепатотоксичность// Клиническая фармакология и терапия. 2005. Т. 14; № 1.
6. А. А. Кубанова, Л. И. Тихонова, 2004.
7. Монахов К. Н., Панов А. В., Соколовский Е. В. Методические рекомендации по применению глюкокортикоидов в дерматологии/Под ред. И. М. Разнатовского, Ю. Д. Игнатова. СПб.: Изд-во «СПГМУ им. акад. И. П. Павлова». 1996.
8. Смуглевич А. Б. Психосоматические расстройства// Социальная и клиническая психиатрия. 1997. № 1. С. 5—18.
9. Хобейш М. М., Мошкालова И. А., Соколовский Е. В. Псориаз. Современные методы лечения / В кн. Пузырные дерматозы. Псориаз. Современные методы лечения. СПб. Изд-во «СОТИС», 1999, С. 70—134.
10. Baran R., Maibach H. I. Textbook of cosmetic Dermatology. Martin Dunitz Ltd. 1998. P. 99—167.
11. Menter A., Smith C., Barker J Psoriasis. Oxford. Health Press. 2004. 104 p.
12. Neri S., Signorelli S. et al. Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporine-Induced Cholestasis // Clinical Drug Investigation. 2002. Vol. 22; № 3. P. 191—195.
13. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. et al/S-ademetionin (Ado-Met) Supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injuri//Anticancer Res. 2003. Vol. 23. P. 517—518.
14. Textbook of psoriasis. Edited by P Kerkhof. UK, 1999. 285 p.

ТОПИЧЕСКИЕ ФИТОЭСТРОГЕНЫ В КОРРЕКЦИИ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

П.Н. МИРЗОЕВА, Е.В. МАТУШЕВСКАЯ, Я.З. ЗАЙДИЕВА

Topical phytoestrogens for involutional skin changes correction

P.N. MIRZOEVA, E.V. MATUSHEVSKAYA, Y.Z. ZAIDIEVA

Об авторах:

П.Н. Мирзоева, аспирант, кафедра дерматовенерологии лечебного факультета ГОХ ВПО «РГМУ Росздрава» (Москва);

Е.В. Матушевская, профессор, кафедра дерматовенерологии лечебного факультета ГОХ ВПО «РГМУ Росздрава» (Москва);

Я.З. Зайдиева, профессор, кафедра дерматовенерологии лечебного факультета ГОХ ВПО «РГМУ Росздрава» (Москва).

Представлены результаты исследования эффективности и переносимости применения местных аппликаций фитоэстрогенов при лечении инволюционных изменений кожи лица у 42 женщин в климактерии. Выраженное положительное влияние на структуру и функции кожи, хорошая переносимость топических фитоэстрогенов позволяют использовать их в комплексной терапии инволюционных изменений кожи в период климактерия.

Ключевые слова: инволюционные изменения кожи, климактерий, фитоэстрогены.

The article contains the results of efficacy and tolerance surveys of phytoestrogen applications in treatment of involutional skin changes of 42 climacteric women. Beauty creams with phytoestrogen complex Soyaglycon with the concentration of 3% were applied 2 times daily to cleansed face skin during 3 months, and a cosmetic treatment was conducted once in each 10 days. Such characteristics as targeted action in relation to menopausal and photoageing, pronounced positive influence on skin structure and functioning, high tolerability to topic phytoestrogens allow using them in complex treatment of involutional skin changes and for improvement of life quality of climacteric women.

Key words: involutional skin changes, climacteric, phytoestrogens.

В связи с увеличением общей продолжительности жизни современная женщина проживает в среднем треть своей жизни в климактерии, сопровождающимся постепенным истощением функции яичников и снижением уровня половых гормонов. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что снижение уровня эстрогенов в организме женщины негативно отражается на состоянии кожи, поскольку при этом нарушаются процессы кератинизации и десквамации, угнетается синтез коллагена и гидрофильных глюкозаминогликанов, нарушается синтез эпидермальных липидов, атрофируются сальные железы и, как следствие, происходит утолщение рогового слоя, снижение эластичности и гидратированности кожи. Внешним отражением всех этих процессов становится сухость и шелушение кожи, изменение ее цвета и рельефа, образование морщин. Изменение кожи создает значительную косметическую проблему и нередко приводит к развитию у женщин психоэмоциональных расстройств, ущербности в глазах окружающих [1—8].

Восполнение дефицита эстрогенов в постменопаузе успешно решается посредством назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Однако существуют субъективные (неполное и неправильное информирование пациенток о ЗГТ и, как следствие этого, нежелание лечиться и боязнь возможных побочных эффектов) и объективные факторы (непереносимость или наличие противопоказаний), снижающие приемлемость ЗГТ [4, 8].

Для решения проблемы гормонально-зависимого старения кожи особый интерес представляют фитоэстрогены — вещества растительного происхождения, схожие по химической структуре с эстрогенами человека и проявляющие при нанесении на кожу эстрогеноподобное действие, которое носит сугубо местный характер и не распространяется на внутренние органы, в том числе репродуктивной сферы. Выделяют три класса фитоэстрогенов: изофлавоны, лигнаны и куместаны. Гормоноподобной активностью обладают только продукты гидролиза изофлавонов — агликоны (генистеин, дайдзеин), которые помимо эстрогеноподобного оказывают также антиоксидантное, противовоспалительное действие, стимулируют митотическую активность клеток базального слоя [4, 8—12].

Целью работы являлось изучение эффективности и переносимости применения местных аппликаций фитоэстрогенов у женщин с признаками старения кожи и разработка метода коррекции возрастных изменений на основании изучения показателей структурно-функционального состояния кожи.

Материал и методы

Под наблюдением находились 42 женщины в возрасте от 40 до 65 лет с диагнозом: старение кожи лица на фоне дефицита эстрогенов.

Все женщины находились в климактерии. Наибольшее количество женщин — 26 (61,9%) были в постменопаузе, 16 (38,1%) — в перименопаузе. Все пациентки были обследованы гинекологом-эндокринологом в федеральном центре «Здоровье женщин после 40 лет», функционирующем на базе отделения гинекологической эндокринологии ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий», с целью выявления гормональных дисфункций, уточнения показаний и выявления противопоказаний для назначения препаратов ЗГТ.

Критерии отбора пациенток:

- возраст от 40 до 65 лет;
- наличие инволюционных изменений кожи лица, беспокоящих пациенток и требующих коррекции;
- диагноз пери- или постменопауза;
- наличие противопоказаний для ЗГТ;
- отсутствие на лице дерматитов и дерматозов любого происхождения;
- исключение системного приема БАД с фитоэстрогенами;
- исключение других методов косметологической коррекции и использования других топических препаратов;
- добровольное согласие пациентки на участие в исследовании и обязательство выполнять все инструкции лечащего врача.

При осмотре обследованных пациенток выявлены: выраженная сухость, стянутость и шелушение кожи у 38 (90,5%), снижение эластичности и упругости, истончение кожи у 28 (66,7%), морщины различного количества и глубины у 22 (52,4%), тусклый безжизненный цвет кожи и гиперпигментация у 13 (31%), телеангиэктазии и гирсутизм у 6 (14,3%) и 3 (7,1%) женщин соответственно.

После необходимого обследования и проверки соответствия критериям отбора пациенткам были назначены топические препараты в виде косметических кремов с активным фитоэстрогенным комплексом Soyaglyson в концентрации 3% в форме липосом, способствующих более глубокой пенетрации активных ингредиентов. Препараты использовались в домашних условиях с нанесением на очищенную кожу лица 2 раза в день в течение 3 мес. Кроме того, 1 раз в 10 дней проводилась космети-

ческая процедура с применением фитоэстрогенов и поверхностного пилинга. Всего 8 процедур в течение 3 мес.

Для объективной оценки состояния кожи и эффективности проводимой терапии использовали индекс шкалы симптомов старения кожи лица (ИШС). Нами индексировано 7 симптомов старения кожи лица: сухость и стянутость кожи; шелушение; снижение упругости и эластичности кожи; морщины; изменение цвета и тона кожи; телеангиэктазии; гирсутизм. Каждый симптом оценивали по 4-бальной шкале: от 0 до 3 (0 — отсутствие, 1 — слабо выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — резко выражен). Суммарная цифра представляла собой ИШС на отдельный момент времени. Минимальный индекс равен 0, максимальный — 21. Результаты лечения оценивали по изменениям ИШС. Отличному результату соответствовало уменьшение ИШС на 75—100%, значительному улучшению — регресс симптомов на 50—74,9%, улучшению — на 25—49,9%, отсутствию эффекта — на 0—25%.

Результаты оценивали через 3 мес. терапии. Для объективизации эффективности лечения проводили следующие исследования: корнеометрию, себуметрию, когезиометрию, измерение трансэпидермальной потери воды, ультразвуковое сканирование кожи, оптическую профилометрию кожи. Оценку результатов проводили по трем точкам: центр щеки, центр лба, внешний угол глаза в соответствии с измеряемыми параметрами.

Результаты и обсуждение

Топические фитоэстрогены оказались эффективными у 41 (97,6%) пациентки. Динамика регресса клинических симптомов в процессе лечения представлена на рис. 1.

Анализ полученных данных показал уменьшение клинической симптоматики у всех пациенток уже к 7—10-му дню лечения.

Ведущие жалобы и проявления в виде сухости и стянутости кожи до лечения отмечались у большинства обследуемых — у 38 (90,5%). У остальных 4 пациенток отмечен жирный тип кожи, и поэтому данные симптомы не были выражены. У 33 (86,8%) из 38 женщин в контрольный срок исследования данные симптомы исчезли, что объясняется свойством фитоэстрогенов восстанавливать эпидермальный барьер кожи. В этой группе сразу после начала использования препаратов все женщины ощущали значительное облегчение и комфорт, у 14 (42,4%) пациенток вышеперечисленные симптомы регрессировали на 7-й день лечения, у 15 (45,5%) — через 2 нед. и у 4 (12,1%) — к концу 6-й недели исследования. Не удалось добиться полного исчезновения барьерных нарушений у 5 (13,2%) пациенток, однако и у них отмечалось значительное улучшение состояния кожи.

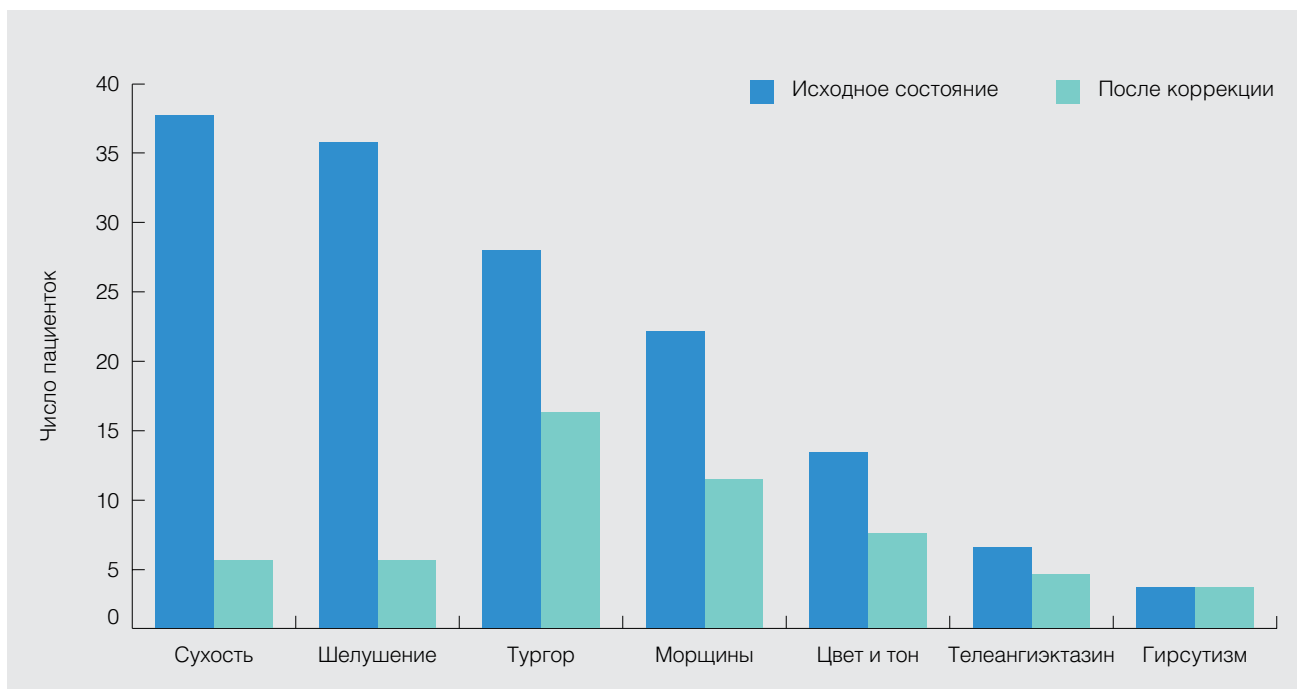


Рис. 1. Динамика признаков старения кожи в различные сроки наблюдения

Шелушение и грубость кожи до лечения отмечали у 36 (94,7%) обследуемых. У 31 (86,1%) женщины удалось добиться полного регресса этого симптома: у 4 (12,9%) — на 7-е сутки лечения, у 7 (22,6%) — на 3-й неделе, у 11 (35,5%) — к 7-й неделе, у 9 (29,0%) — к концу 3-го месяца. У 5 (5,3%) женщин полностью избавиться от шелушения не удалось, однако площадь участков кожи с шелушением значительно уменьшилась.

Снижение упругости и эластичности кожи до лечения отмечали у 28 (66,7%) пациенток. У 12 (42,9%) из них удалось добиться значительного улучшения данных симптомов: у 5 (41,7%) — к 8-й неделе, у 7 (58,3%) — к концу 3-го месяца терапии. У 16 (57,1%) женщин к контрольному сроку значительных изменений не наступило. Это может быть связано с тем, что они находились в более поздней постменопаузе и им требовалось более длительное применение кремов, а также подключение средств, стимулирующих работу дермальных фибробластов, например препаратов ЗГТ.

Морщины различного количества и глубины беспокоили 22 (52,4%) женщин. У 11 (50,0%) из них через 3 мес. лечения наблюдалось значительное улучшение состояния в виде сглаженности морщин и уменьшения появления новых.

На безжизненный тусклый цвет кожи и проявления гиперпигментации жаловались 13 (31,0%) участниц до лечения. У 6 (46,2%) пациенток этот симптом регрессировал, женщины отмечали значительное улучшение тона кожи и уменьшение

выраженности гиперпигментаций. У 7 (53,8%) пациенток не удалось добиться ярко выраженной динамики.

Телеангиэктазии и гирсутизм имели место у 6 (14,3%) и 3 (7,1%) женщин соответственно. У 2 (33,3%) из 6 пациенток наблюдалось уменьшение проявлений телеангиэктазий, обусловленное антиоксидантным и сосудукрепляющим действием фитоэстрогенов. Симптом гирсутизма сохранился у всех 3 (100%) женщин, что подтверждает отсутствие системного действия топических фитоэстрогенов и соответственно невозможность устранения относительной гиперандрогении, одним из проявлений которой и есть гирсутизм.

Уменьшение клинических признаков старения кожи лица сопровождалось положительной динамикой функциональных параметров кожи. Так, через 3 мес. терапии фитоэстрогенами наблюдалось восстановление гидролипидной мантии кожи: уровень влажности кожи увеличился на $10,8 \pm 0,9$ ед. (22%) на фоне замедления скорости трансэпидермальной потери воды на $1,8 \pm 0,4$ г/см²/ч. (9%). Увлажняющий эффект фитоэстрогенов может быть связан как с восстановлением липидного слоя, так и со стимуляцией микроциркуляции в сосудах дермы, увеличивая, таким образом, поступление влаги в эпидермис, а также непосредственно увлажняя сам роговой слой.

Показатель себуметрии под действием фитоэстрогенов увеличился на $17,9 \pm 4,9$ нг/см², причем в большей степени за счет увеличения секреции

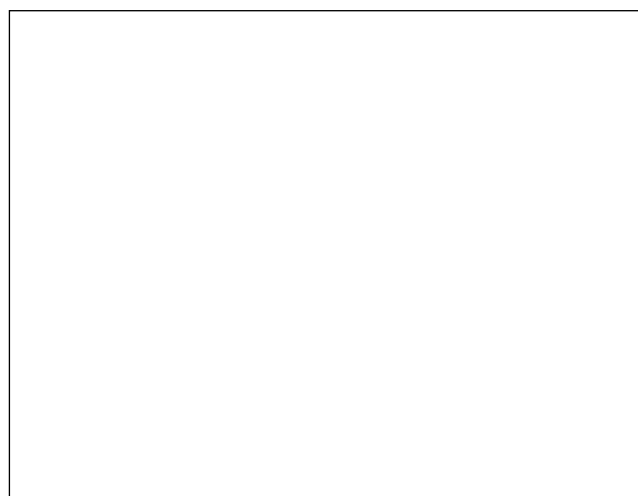
кожного сала. Данный факт связан, по нашему мнению, с тем, что фитоэстрогены ускоряют обменные процессы и микроциркуляцию в коже, а масляная фаза эмульсионных кремов, содержащая ненасыщенные жиры и гидрофобные эмульгенты, восполняет недостаточность активности сальных желез и смягчает кожу.

На рис. 2 представлена характерная для данной группы пациенток картина кожи до начала и через 3 мес. терапии топическими фитоэстрогенами.

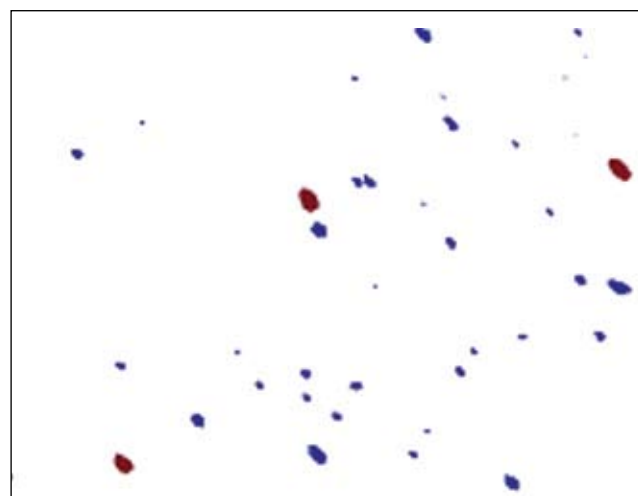
Результаты когезиометрии подтвердили уменьшение шелушения кожи в среднем на $2,4 \pm 0,5$. Мак-

симальные значения показателей себуметрии и когезиометрии были отмечены в наиболее проблемной (по жалобам на выраженную сухость, стягивание и шелушение) области щеки. Это, возможно, связано с тем, что пациентки при нанесении препаратов уделяли больше внимания наиболее дискомфортным участкам. На рис. 3 представлена типичная картина изменения десквамации эпидермиса у пациенток данной группы.

Отмечено также улучшение пространственно-геометрических показателей кожи пациенток: уровень гладкости кожи увеличился в среднем

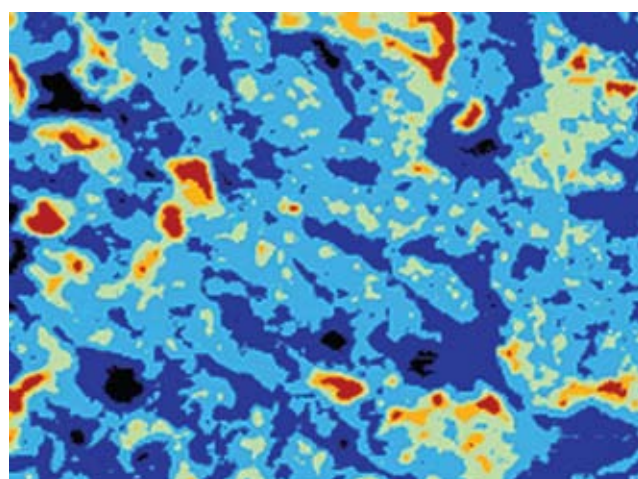


а — исходное состояние

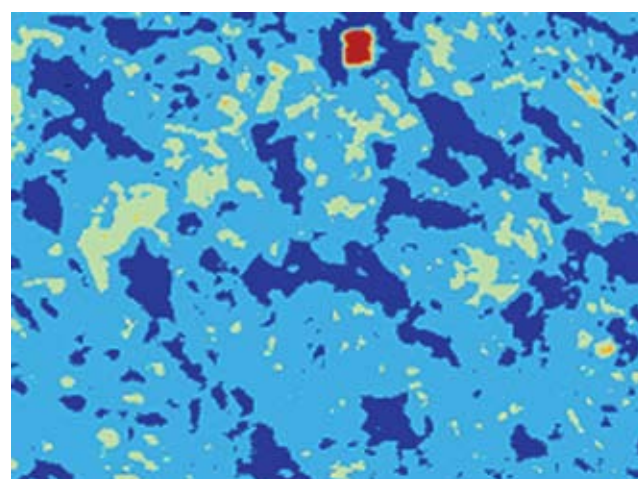


б — через 3 мес. терапии

Рис. 2. Визуализация количества и площади сальных пятен у пациенток в различные сроки наблюдения



а



б

Рис. 3. Визуализация степени десквамации кожи пациенток до начала (а) и через 3 мес. терапии (б) с помощью специальной пленки Corneofix® F20 (Courage+Khazaka electronics GmbH, Германия) в УФ-освещении камеры

на $3,7 \pm 0,9$ (10%), показатель морщинистости кожи уменьшился в среднем на $4,2 \pm 0,99$ (8%). Положительная динамика данных изменений связана с увлажняющим и стимулирующим пролиферацию клеток кожи действием фитоэстрогенов, а также положительным действием основы косметических средств. Характерная картина изменения микрорельефа кожи под влиянием топических фитоэстрогенов отображена на рис. 4.

В результате ультразвукового сканирования кожи установлено уменьшение толщины и акустической плотности эпидермиса за счет рогового слоя в среднем на $16,6 \pm 1,97$ мкм (17%) и $13,4 \pm 2,3$ усл. ед. (13%) соответственно; он становился более ровным и гладким. Наблюдалось незначительное увеличение толщины дермы на $95,6 \pm 13,4$ мкм (6%), которое мы связываем с эстрогеноподобной способностью фитоэстрогенов задерживать воду и стимулировать митотическую активность клеток дермы (см. таблицу).

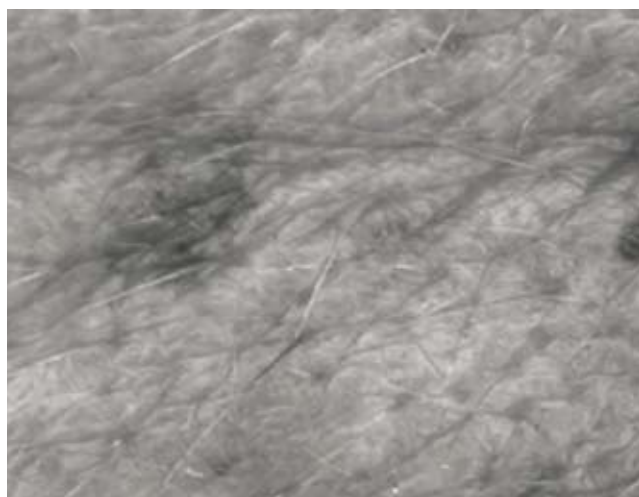
Большинство исследователей возрастных изменений кожи отмечают сочетанность и неравномерность проявлений менопаузального старения и фотостарения у разных людей. Поскольку кожа эстро-

геночувствительный и реактивный орган, уменьшение содержания половых стероидов, наблюдаемое в климактерии, отрицательно сказывается на состоянии кожи [1, 3, 4, 8, 10].

Результаты наших исследований показали, что назначение женщинам в климактерии специального фитоэстрогенного комплекса Soyaglicon в концентрации 3% в липосомах в течение 3 мес. оказало выраженное положительное влияние на структуру и функционирование кожи. Увеличилась влажность кожи, при этом отмечалось снижение скорости трансэпидермальной потери воды. За счет стимулирующего влияния фитоэстрогенов на синтез липидов эпидермального барьера нормализовалась барьерная функция кожи. Благодаря усилению пролиферативных процессов в эпидермисе, стимуляции фибробластов и уменьшению разрушения коллагена сгладился микрорельеф кожи, улучшились механические свойства. Данные эффекты, возможно, связаны с тем, что при гипоэстрогении, развивающейся в менопаузе, фитоэстрогены связывают свободные рецепторы и проявляют слабое, но стимулирующее эстрогеноподобное действие на кожу и могут стать

Параметры ультразвукового дерматосканирования кожи у пациенток, применявших топические фитоэстрогены в различные сроки наблюдения ($n=42$; $M \pm m$)

Срок наблюдения	Толщина эпидермиса, мкм	Акустическая плотность эпидермиса, усл. ед.	Толщина дермы, мкм
Исходное состояние	$94,4 \pm 1,9$	$91,6 \pm 3,1$	$1564,5 \pm 38,4$
Через 3 мес.	$77,8 \pm 1,8$	$78,2 \pm 2,2$	$1660,1 \pm 40,2$



а — исходное состояние кожи в области «гусиных лапок»

б — состояние того же участка кожи через 3 мес.

Рис. 4. Изменение микрорельефа кожи под влиянием топических фитоэстрогенов

альтернативным вариантом ЗГТ. Нами не выявлено каких-либо статистически значимых изменений гормонального фона у женщин данной группы. Это подтверждает, что топические фитоэстрогены не оказывают системное действие, на основании чего можно рекомендовать данный метод для коррекции старения кожи лица женщинам с противопоказаниями к ЗГТ.

Кроме того, известно, что фитоэстрогены, являясь сильными антиоксидантами, препятствуют процессам окисления, оказывают выраженное фотозащитное действие, значительно уменьшая воспалительный отек, предупреждая увеличение эпидермальной гиперплазии, фокального эластола и дегенерацию дермального коллагена [10—12].

Таким образом, фитоэстрогены активно воздействуют как на гормональное, так и на фотостарение с преимущественным влиянием на роговой слой, липидный барьер и митотическую активность клеток эпидермиса.

У пациенток данной группы наблюдалось достоверное уменьшение ИШС с $15,2 \pm 0,3$ до $4,97 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Отличный эффект наблюдался у 21 (50%) женщины, значительное улучшение — у 11 (26,2%), улучшение — у 9 (21,4%) исследуемых. Отсутствие эффекта отмечено у 1 (2,4%) пациентки. Таким образом, отличный эффект и значительное улучшение были достигнуты у 76,2% женщин.

В целом переносимость препаратов была хорошей, аллергических реакций мы не наблюдали. Осложнения на фоне применения косметических препаратов с фитоэстрогенами отметили 3 (7,1%) пациентки за время исследования: отечность век — у 1 (2,4%) женщины (в связи с применением косметических препаратов непосредственно перед сном), усиление оволосения над верхней губой — у 1 (2,4%) и обострение акне — у 1 (2,4%) пациентки.

Заключение

Таким образом, применение косметических средств и процедур с фитоэстрогенами отличается высокой эффективностью, безопасностью и хорошей переносимостью. На основании этого данный метод может быть рекомендован как высокоэффективный при косметологической коррекции менопаузального старения и фотостарения кожи в качестве лечебного и профилактического средства, позволяющего получить стойкий клинический эффект и улучшающего качество жизни женщин в период климактерия.

Литература

1. Аравийская Е. Р. Особенности изменений кожи и тактика дерматолога при ведении пациенток в менопаузе // Тез. научн. раб. VIII Всерос. съезда дерматолог. М., 2001. С. 260—261.
2. Ахтямов С. Н., Гетлинг З. М., Бутов Ю. С. Старение кожи // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2004. № 5. С. 2—10.
3. Батюк Л. Поражения кожи при эндокринных заболеваниях // Журн. косм. и мед. 2006. № 2. С. 8—12.
4. Бухарина Е. Фитоэстрогены — мнение гинеколога // Журн. Les Nouvelles Esthetic. 2007. № 1. С. 10—17.
5. Королькова Т. Н., Шишанова Н. А. Профилактика и коррекция внешних признаков старения // Натуральная фармакология и косметология. М., 2004. № 2. С. 5—7.
6. Кубанова А. А. Проблемы современной дерматокосметологии // Доклад на Всероссийской научно-практической конференции по вопросам косметологии. Мурманск, 1997.
7. Панова О. С., Бритун Ю. А., Санчес Е. А., Пирузян А. Л., Медведева С. В. Сравнительная оценка эффективности различных методов коррекции кожи // Международный симпозиум пластических хирургов и онкологов. Одесса, 2000. С. 121—124.
8. Сметник В. П. и соавт. Медицина климактерия. 2006. С. 752—759.
9. Эрнандес Е. И., Марголина А. А. Липидный барьер кожи и косметические средства // Косметика и медицина. 1998. С. 176.
10. Эрнандес Е. И., Марголина А. А., Зайкина О. Э. Новая косметология. М., изд. дом «Косметика и медицина». 2000. С. 42—43.
11. Pinnell S. R. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection // J. Am. Acad. Dermatol. 2003 Jan. Vol. 48; № 1. P. 1—19; quiz 20.
12. Reeve V. E., Widyarini S., Domanski D., Chew E., Barnes K. Protection against photoaging in the hairless mouse by the isoflavone equol // Photochem Photobiol. 2005 Nov — Dec. Vol. 81; № 6. P. 1548—53.

ГЛАВИНСКАЯ ТАМАРА АЛЕКСАНДРОВНА

К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



17 апреля 2009 г. исполнилось 85 лет со дня рождения и 62 года преподавательской, научной и общественной деятельности профессора Нижегородской государственной медицинской академии Т.А. Главинской.

Тамара Александровна родилась в Нижнем Новгороде в семье служащего. По окончании в 1942 г. с отличием средней школы поступила в Горьковский медицинский институт, который закончила с отличием в 1947 г. За хорошую учебу она получала именную стипендию, активно работала в научном кружке. Государственная экзаменационная комиссия ходатайствовала перед Министерством здравоохранения РСФСР «только в отношении выпускника Главинской Т.А. об оставлении ее на работе клинического ординатора».

С 1947 по 1950 г. Т.А. Главинская работала клиническим ординатором на кафедре кожных и венерических болезней Горьковского медицинского института, по окончании ординатуры была направлена в Горьковский научно-исследовательский кожно-венерологический институт (НИКВИ), где последовательно занимала должности младшего научного сотрудника, ученого секретаря, руководителя дерматологического отделения, а с 1953 по 1961 г. — заместителя директора по научной работе.

В 1952 г. Т.А. Главинская защитила кандидатскую диссертацию на тему «Материалы к вопросу о функциональном состоянии печени при сифилисе».

Одновременно с 1953 по 1959 г. Тамара Александровна работала по совместительству ассистентом, исполняющим обязанности доцента кафедры кож-

ных и венерических болезней Горьковского медицинского института.

В 1961 г. она полностью переходит на работу в Горьковский медицинский институт — избирается по конкурсу на должность доцента кафедры кожных и венерических болезней, а в 1970 г. — заведующей этой кафедрой.

На этой работе раскрывается преподавательский талант Т.А. Главинской. Она не только яркий лектор, но и вдумчивый методист, активный член Центральной (Всесоюзной) методической комиссии, автор более десятка методических публикаций, отмечаемых дипломами на республиканских конкурсах, инициатор внедрения в отечественную дерматологию метода безмашинного программированного контроля. Студенческий научный кружок реформирован ею в трехлетнюю школу молодого дерматовенеролога, просуществовавшую до 1995 г. Многие слушатели этой школы занимали призовые места во всесоюзных, республиканских и нижегородских научных студенческих конференциях, стали кандидатами и докторами наук либо просто квалифицированными специалистами.

В 1969 г. Т.А. Главинская защитила докторскую диссертацию на тему «Красная волчанка (некоторые клинические, эндокринологические и метаболические аспекты)».

6 февраля 1978 г. приказом Министерства здравоохранения РСФСР было организовано научное объединение Горьковского НИКВИ с кафедрой кожных болезней Горьковского медицинского института. Т.А. Главинская стала его руководителем и за-

нимала эту должность 17 лет. Объединение НИИ и кафедры способствовало повышению рейтинга института, о чем свидетельствуют призовые места, занимаемые Нижегородским НИКВИ во всесоюзном, всероссийском, нижегородском соревнованиях НИИ медицинского профиля; росту научных кадров; улучшению качества и количества научной продукции; активной организационно-методической работе на 24 территориях России, курируемых НИКВИ.

В 1994 г. Тамара Александровна перешла на должность профессора кафедры кожных и венерических болезней Нижегородской государственной медицинской академии. Ее деятельность была отмечена благодарностью Министерства здравоохранения.

Профессор Т.А. Главинская — талантливый ученый и высококвалифицированный специалист, пользующийся уважением и любовью коллег и больных. Научные интересы ее разносторонни. Ей принадлежит серия приоритетных экспериментальных работ по изучению с помощью радиоактивных изотопов проницаемости кожи и по организации нетрадиционных методов лечения хронических, трудно поддающихся воздействию дерматозов (ПУ-ВА, КВЧ, лазерозонотерапия). Изучение патогенеза сифилиса, его патоморфоза послужило основой для совершенствования лечения этого заболевания, разработки комбинированной с иммунокорректорами пенициллинотерапии. Особое внимание было обращено на серорезистентность, ее причины, изыскание новых способов ее устранения и повышение специфичности серодиагностики сифилиса.

Основные многочисленные исследования Т.А. Главинской посвящены наиболее сложной патологии кожи — красной волчанке, дерматомиозиту, склеродермии. Ею глубоко изучены клинические особенности состояния иммунной, нейроэндокринной, гематологической систем, метаболических процессов, генетической детерминированности у больных с разными формами красной волчанки. Катамнестические наблюдения в течение 30–40 лет доказали единство интегументных и системной форм заболевания. Тамарой Александровной разработан новый подход к терапии интегументных форм красной волчанки, предложены приоритетные эффективные способы диагностики, лечения, прогнозирования течения заболевания. Предложены и запатентованы методы диагностики и лечения больных дерматомиозитом, склеродермией. Эти материалы многократно обсуждались не только на отечественных,

но и на международных форумах в Болгарии, Румынии, Германии, Югославии, Франции, Турции.

Т.А. Главинская — автор более 300 научных работ, в том числе главы «Поражения кожи при болезнях соединительной ткани» (совместно с Ю.К. Скрипкиным) в 4-томном руководстве «Кожные и венерические болезни» (1996), 19 из них опубликованы в зарубежной печати. Она имеет 7 авторских свидетельств и 12 патентов. Под руководством Т.А. Главинской выполнены 4 докторские и 19 кандидатских диссертаций.

Она была бессменным членом редколлегии Горьковского НИКВИ и ответственным редактором 14 последних сборников научных работ, регулярно выпускаемых до 1992 г., членом редакционного совета журнала «Вестник дерматологии и венерологии». Нередко издательство «Медицина» назначало ее официальным рецензентом публикуемых монографий, в том числе и упомянутого руководства.

Профессор Т.А. Главинская активна в общественной работе. Она была депутатом Горьковского городского совета народных депутатов XV и XVI созывов, много лет являлась главным специалистом области, членом ученого медицинского совета Минздрава РСФСР, членом Проблемной комиссии по дерматовенерологии Минздрава РСФСР, участвовала в подготовке кадров, консультативной и методической помощи курируемым НИКВИ территориям. В течение многих лет Тамара Александровна избиралась членом правления Всесоюзного и Всероссийского научных обществ дерматовенерологов, председателем правления Нижегородского общества дерматовенерологов. Она делегат и активный участник всех всесоюзных и всероссийских съездов дерматовенерологов, проходящих с 1953 г., кроме того, принимала участие в научной жизни Российской ассоциации ревматологов. Ей присуждено звание Почетного члена Всесоюзного, Всероссийского, Украинского и Чувашского научных обществ дерматовенерологов.

Т.А. Главинская награждена орденом «Знак Почета», пятью медалями, значком «Отличнику здравоохранения», награждена почетной медалью Российского общества дерматовенерологов «За заслуги перед российской дерматовенерологией».

Ректорат Нижегородской государственной медицинской академии, редколлегия журнала «Вестник дерматологии и венерологии», коллеги, друзья и ученики сердечно поздравляют Тамару Александровну Главинскую с юбилеем и желают крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов и счастья.

СКРИПКИН ЮРИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ

К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



25 мая 2009 года исполнилось 80 лет почетному научному руководителю ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий», выдающемуся российскому ученому-медику и педагогу, известному организатору высшего медицинского образования и общественному деятелю, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАМН, доктору медицинских наук, профессору Юрию Константиновичу Скрипкину.

Скрипкин Юрий Константинович родился 25 мая 1929 г. в Курске в семье врачей. Окончил 10 классов курской средней школы № 5 и в 1948 году поступил в курский медицинский институт, по окончании которого в 1954 году зачислен в трехгодичную клиническую ординатуру на кафедру кожных и венерических болезней 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова.

С 1957 по 1961 год Юрий Константинович работает во 2-м Московском медицинском институте в должности ассистента кафедры кожных и венерических болезней, с 1964 года — доцент кафедры, с 1964 по 1968 г. — профессор кафедры кожных и венерических болезней. В 1959 году Ю.К. Скрипкин успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Гипносуггестивная и условно-рефлекторная терапия некоторых дерматозов», а в 1964 году — докторскую диссертацию на тему «Нейродерматозы (этиологии, патогенез, лечение)».

В 1968 г. заведующим кафедрой кожных и венерических болезней 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова был избран Ю.К. Скрипкин. В настоящее время он является почетным руководителем кафедры, продолжает активную научную, педагогическую и лечебную деятельность.

В 1984 году Ю.К. Скрипкин избран членом-корреспондентом Академии медицинских наук СССР,

а в 1988 году — действительным членом (академиком) Академии медицинских наук СССР (ныне РАМН).

Ю.К. Скрипкин — крупнейший российский ученый-дерматовенеролог, один из ведущих специалистов нашего времени в этой отрасли медицины, внесший важный вклад в развитие научной дерматовенерологии и создавший передовую научную школу. Его фундаментальные исследования отличаются глубоким пониманием происходящих патологических процессов в человеческом организме, несут печать широкого общетеоретического и клинического мышления, получив высокую оценку не только у нас в стране, но и за рубежом.

В 1980 году Юрий Константинович Скрипкин был назначен директором Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института (ЦНИКВИ), который возглавлял в течение 19 лет. В эти годы произошли коренные изменения в организации оказания дерматовенерологической помощи: были открыты кабинеты анонимного обследования и лечения больных в специализированных лечебно-профилактических учреждениях; внедрены амбулаторные методы ведения больных с ИППП, в частности сифилисом, отменены статьи Уголовного кодекса, предусматривающие наказания за распространение венерических заболеваний. В практику работы учреждений здравоохранения активно внедрялись конфиденциальность, обучение специалистов современным правовым и законодательным актам. Под руководством Ю.К. Скрипкина коллективом института были разработаны методы лечения больных различными формами сифилиса дюрантными препаратами пенициллина, что позволило стандартизировать лечение сифилиса в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации и проводить его в амбулаторных условиях в соответствии

с мировым и европейским опытом. Внедрение этого метода в деятельность практического здравоохранения способствовало реализации одного из приоритетных направлений для клинических служб — осуществлению перехода от стационарного лечения, применявшегося повсеместно, к амбулаторному. Введение амбулаторного метода лечения сифилиса в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации по заболеваемости сифилисом в 90-е годы дало государству огромный экономический эффект.

С 2000 года Ю.К. Скрипкин является почетным научным руководителем ЦНИКВИ. Осуществлялась деятельность, направленная на уменьшение заболеваемости ИППП в тюрьмах, активизировалась работа с группами повышенного поведенческого риска: детьми, подростками, проститутками, сексуальными меньшинствами и др. Отдельные исследования выполнялись в сотрудничестве со Всемирной организацией здравоохранения, с национальными центрами по контролю за инфекционными заболеваниями США (CDC), с общественными неправительственными организациями.

Ю.К. Скрипкиным опубликовано более 600 научных работ, в том числе 28 книг, учебников, руководство по кожным и венерическим болезням. Ю.К. Скрипкин — автор 15 изобретений, патентов.

Специалист с большим научно-творческим потенциалом и врачебным опытом, Ю.К. Скрипкин щедро передает накопленные им знания ученикам, коллегам, медикам практического здравоохранения. Под его руководством выполнено и защищено 26 докторских и 71 кандидатская диссертация. Ученики академика РАМН Ю.К. Скрипкина в разные годы возглавляли кафедры дерматовенерологии в различных городах России и зарубежных государствах, среди них: М.А. Карагезян, А.М. Катханов, В.П. Сивак (Краснодар); Ю.С.Бутов, Н.Г. Короткий, Ю.Н. Перламутров (Москва); Н.М. Басинская (Благовещенск); А.Ю. Будиев (Архангельск); Е.А. Козулин (Хабаровск); Т.С. Алибекова (Махачкала); Н.В. Тихомирова (Владивосток); В.А. Леонов, В.А. Жигулин, Л.В. Силина (Курск); Е.В. Орлов (Самара); Л.А. Новикова (Воронеж); М.М. Левин, В.А. Лосева (Смоленск); Б.А. Тотоонов (Владикавказ); З.Г. Фараджев (Баку); П. Зоиров (Душанбе); Г.В. Мушет (Кишенев); Шакер Бурхан (Сирия). На кафедре, руководимой Ю.К. Скрипкиным, защитили докторские диссертации академик РАМН, профессор А.А. Кубанова, профессора кафедры А.Г. Пашинян и И.В. Хамаганова.

Деятельность академика Ю.К. Скрипкина высоко оценена учеными зарубежных стран. Он избран почетным членом ряда научных обществ дерматологов и венерологов: Германии, Польши, Венгрии,

Болгарии, Югославии, Ассоциации иммунологов и аллергологов Чехословакии, а также Казахстана, Узбекистана, Украины, Белоруссии, 38 филиалов территориальных научных дерматовенерологических обществ.

Академик Ю.К. Скрипкин ведет активную общественно-медицинскую деятельность. С 1971 по 2000 год Ю.К. Скрипкин являлся президентом Всесоюзного (впоследствии — Российского) общества дерматовенерологов. В настоящее время — почетный президент Российского общества дерматовенерологов; член редколлегии журнала «Вестник дерматологии и венерологии»; заместитель председателя Научного совета по дерматологии и венерологии РАМН; председатель учебно-методической комиссии по последипломному образованию в области дерматовенерологии. Многие годы Ю.К. Скрипкин являлся главным внештатным дерматовенерологом Минздрава СССР, а затем Российской Федерации.

Скрипкин Юрий Константинович является почетным президентом Российского научного общества дерматологов и венерологов, заместителем редактора раздела дерматовенерологии Большой медицинской энциклопедии, председателем Межведомственного совета по дерматологии и венерологии РАМН, членом терапевтического экспертного Совета ВАК РФ, председателем комиссий по дерматовенерологии Фармакологического комитета и учебно-методической комиссии Минздрава РФ.

Профессиональная деятельность Ю.К. Скрипкина высоко оценена многочисленными наградами. Он награжден орденами «Знак Почета», «Дружбы народов»; медалями «За освоение целинных земель», «За доблестный труд», «Ветеран труда», «К 850-летию Москвы»; значками «Отличнику здравоохранения», «Победитель социалистического соревнования» и «За отличные успехи в работе» Министерства высшего и среднего образования СССР; дипломом, двумя серебряными и двумя бронзовыми медалями ВДНХ; грамотами Министерства здравоохранения РСФСР и Всесоюзного общества «Знание». Указом Президента Российской Федерации от 30.09.1999 г. Юрию Константиновичу присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Редакционная коллегия журнала «Вестник дерматологии и венерологии», Государственный научный центр дерматовенерологии, кафедра кожных и венерических болезней Российского государственного медицинского университета сердечно поздравляют Юрия Константиновича со славным юбилеем и желают ему крепкого здоровья, долгих лет жизни и дальнейших успехов в творческой деятельности на благо отечественной науки и здравоохранения нашей страны.