



Учредители

Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Минздравсоцразвития России»



Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов»

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

5'2009

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
е-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,
е-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 2 750 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

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А.А. КУБАНОВА, А.А. КУБАНОВ, И.Н. ЛЕСНАЯ, А.А. МАРТЫНОВ
Нормативно-правовое регулирование государственной политики в сфере здравоохранения в вопросах оказания специализированной помощи населению Российской Федерации

4

Н.В. КУНГУРОВ, Н.В. ЗИЛЬБЕРБЕРГ, М.А. УФИМЦЕВА
Способ оценки эффективности деятельности кожно-венерологических учреждений

15

Н.П. МАЛИШЕВСКАЯ, Е.В. БАКУРОВ
Роль и задачи кожно-венерологических учреждений в организации раннего выявления злокачественных новообразований кожи

22

А.А. КУБАНОВА, Н.В. ФРИГО, С.В. РОТАНОВ, А.А. КУБАНОВ, И.Н. ЛЕСНАЯ
Опыт организации системы контроля качества серологической диагностики сифилиса в Российской Федерации

27

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. КУБАНОВ, Ф.И. ПЕТРОВСКИЙ
Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение

35

О.Р. КАТУНИНА
Роль врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе псориаза

43

А.А. ХРЯНИН, О.В. РЕШЕТНИКОВ, Л.А. КОЛОМИЕЦ
Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции

49

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Дифференцированная топическая терапия больных псориазом

56

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В. ПРЯДКИНА, О.Р. КАТУНИНА
Ультразвуковое сканирование, как неинвазивный метод диагностики базально-клеточного рака кожи

63

А.В. РЕЗАЙКИН, В.Ю. ВАСЕНОВА, Ю.С. БУТОВ
Состояние реактивности микроциркуляторного русла нижних конечностей при онихомикозе

69

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

М.М. БУТАРЕВА, И.А. КАППУШЕВА
Ig-A линейный дерматоз у беременной

75

К.Н. МОНАХОВ, Е.В. СОКОЛОВСКИЙ, Н.А. ХОЛОДИЛОВА
Коррекция нарушений эпидермального барьера у больных хроническими заболеваниями кожи с использованием Locobase REPAIR

79

И.В. ШИРИНСКИЙ, Н.А. БАРОВСКАЯ, М.И. ЛЕОНОВА, В.С. КОЖЕВНИКОВ, В.С. ШИРИНСКИЙ
Опыт применения симвастатина при вульгарном псориазе

88

Н.Г. КОЧЕРГИН, Л.М. СМЕРНОВА, Н.П. ТЕПЛИУК
К стероидной терапии тяжелых дерматозов

93

ДМИТРУК В.С.
«Карталин» — препарат выбора в наружной терапии хронических дерматозов

99

А.Б. КОТЕЛЬНИКОВА, О.И. ФРОЛОВА, Т.В. РАЕВА, Н.П. ИШУТИНА
Клинико-метаболическая эффективность Гептрала (адеметионина) у больных псориазом с патологией гепато-билиарной системы

103

Е.В. ФАЙЗУЛЛИНА, В.А. ФАЙЗУЛЛИН, Я.В. ФАЙЗУЛЛИН
Клинико-диагностические критерии оценки эффективности коррекции рубцов препаратом «Галадерм» в лекарственной форме гель 10%

113

ORGANIZATION OF HEALTH SERVICE

A.A. KUBANOVA, A.A. KUBANOV, I.N. LESNAYA, A.A. MARTYNOV
Normative legal regulation of state healthcare policy in matters of organization of specialized dermatovenereologic assistance in the Russian Federation

N.V. KUNGUROV, N.V. ZILBERBERG, M.A. UFIMTSEVA
A method for assessing the efficacy of dermatovenerological institutions' operations

N.P. MALISHEVSKAYA, YE.V. BAKUROV
Role and objectives of dermatovenerology institutions in the organization of early detection of malignant skin neoplasms

A.A. KUBANOVOY, N.V. FRIGO, S.V. ROTANOVA, A.A. KUBANOVA, I.N. LESNOY
Experience of organizing a quality control system for the serological diagnostics of syphilis in the Russian Federation

LITERATURE REVIEW

A.A. KUBANOV, F.I. PETROVSKIY
Activated zinc pyrithione. Mechanisms of action. Clinical efficacy

O.R. KATUNINA
Participation of components of congenital and adaptive immunity in the pathogenesis of psoriasis

A.A. KHRYANIN, O.V. RESHETNIKOV, L.A. KOLOMIYETS
New horizons for the prevention of the papilloma viral infection

MEDICAL TECHNOLOGIES

Differentiated topical therapy of psoriasis patients

SCIENTTIFIC RESEARCHES

Y.V. PRYADKINA, O.R. KATUNINA
Ultrasound scanning as the non-invasive method of diagnostics of basal cell carcinoma

A.V. REZAIKIN, V.YU. VASENOVA, YU.S. BUTOV
Reactivity condition in the microvasculature of lower limbs at onychomycosis

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

M.M. BUTAREVA, I.A. KAPPUSHEVA
Linear Ig-A dermatosis in a pregnant patient

K.N. MONAKHOV, YE.V. SOKOLOVSKY, N.A. KHOLODILOVA
Correction of the epidermal barrier failure in patients with chronic skin diseases using Locobase REPAIR®

I.V. SHIRINSKY, N.A. BAROVSKAYA, M.I. LEONOVA, V.S. KOZHEVNIKOV, V.S. SHIRINSKY
Efficacy and safety of simvastatin for psoriasis vulgaris — a historical control study

N.G. KOCHERGIN, L.M. SMIRNOVA, N.P. TEPLYUK
About the steroid therapy of severe dermatoses

V.S. DMITRUK
Kartalin as a drug of choice for the external therapy of chronic dermatoses

A.B. KOTELNIKOVA, O.I. FROLOVA, T.V. RAYEVA, N.P. ISHUTINA
Clinical and metabolic efficacy of Heptral®(Ademetionine) in psoriatic patients with a pathology of the hepatobiliary system

E.V. FAYZULLINA, V.A. FAYZULLIN, Y.V. FAYZULLIN
Clinical and diagnostic criteria of the efficiency of epigallocatechin-3-gallate (Galaderm gel) in scars treatment

Ю.В. СЕРГЕЕВ, Е.И. КАСИХИНА Онихомикозы: современные подходы к лечению	117	YU.V. SERGEYEV, YE.I. KASIKHINA Onychomycoses: current approaches to their treatment
М.Р. РАХМАТУЛЛИНА Эпизодическая терапия рецидивирующей герпетической инфекции: результаты проспективного постмаркетингового исследования	120	M.R. RAKHMATULLINA Occasional therapy of recurrent herpes: results of a prospective post-marketing study
В.М. ДЕНИСОВА, М.М. ВАСИЛЬЕВ Эрозивно-язвенный баланопостит в сочетании с гонорейной инфекцией	125	V.M. DENISOVA, M.M. VASILYEV Erosive and ulcerative balanoposthitis in a combination with the gonorrhoeal infection
А.В. РЕЗАЙКИН, А.Р. ЗУБАРЕВ Ультразвуковой скрининг больных урогенитальными инфекциями для формирования групп «повышенного онкориска»	129	A.V. REZAIKIN, A.R. ZUBAREV Ultrasonic screening of patients with urogenital infections for forming groups with an increased oncological risk
И.В. ХАМАГАНОВА, Н.П. ПИВЕНЬ, И.А. КОВГАНКО Опыт клинического применения крема «Розамет»	133	I.V. KHAMAGANOVA, N.P. PIVEN, I.A. KOVGANKO Experience of using the rosamet cream with the applicator
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ		MEDICINE HISTORY
И.А. ЯКУПОВ, А.И. ЗАВЬЯЛОВ Научный вклад профессора П.С. Григорьева в развитие отечественной дерматовенерологии (к 130-летию со дня рождения)	136	A.I. ZAVYLOV, I.A. YAKUPOV The scientific contribution of the professor P.S. Grygoriev in development domestic Dermatology and venereology (130-years from the date of a birth)
ЮБИЛЕИ		JUBILEES
Б.М. САСИКОВ К 60-летию со дня рождения	142	
М.А. ЗЕМЦОВ К 55-летию со дня рождения	144	
Л.Г. ВОРОНИНА К 60-летию со дня рождения	145	
В.В. ГЛАДЬКО К 60-летию со дня рождения	147	

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

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ВОПРОСАХ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.А. КУБАНОВА, А.А. КУБАНОВ, И.Н. ЛЕСНАЯ, А.А. МАРТЫНОВ

Normative legal regulation of state healthcare policy in matters of organization of specialized dermatovenereologic assistance in the Russian Federation

A.A. KUBANOVA, A.A. KUBANOV, I.N. LESNAYA, A.A. MARTYNOV

Об авторах:

А.А. Кубанова — директор ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор
А.А. Кубанов — заместитель директора по научной работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н.
И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-клинической работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.
А.А. Мартынов — заместитель директора по лечебной работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

В статье подробно изложены основные направления развития специализированной дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации, определенные Концепцией долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года, Основными направлениями деятельности Правительства Российской Федерации на период до 2012 года. Представлены основные механизмы реализации указанных программных документов, реализуемые Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации во взаимодействии с главным внештатным специалистом-дерматовенерологом Минздравсоцразвития России.

Ключевые слова: концепция, стандартизация, порядок оказания специализированной дерматовенерологической помощи, экспертный совет в сфере здравоохранения, профильная комиссия по специальности «дерматовенерология», рабочая группа, кадровая политика.

The article details main trends of development of specialized dermatovenereologic assistance in the Russian Federation, determined by the Concept of long-term social & economic development of the Russian Federation for the period up to 2002, as well as by main trends of activities of the Government of the Russian Federation for the period up to 2012. The article describes main mechanisms of the implementation of mentioned program documents, applied by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation in cooperation with the senior outsourced specialist – the dermatovenereologist of the Ministry of Health and Social Development of Russia.

Key words: concept, standardization, order of rendering of specialized dermatovenereologic assistance, expert healthcare council, profile committee majoring in dermatovenereology, working group, staff policy.

В соответствии с Концепцией долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года (Концепция-2020), утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2008 г. № 1662-р, основной целью государственной политики в области здравоохранения на период

до 2020 года станет формирование системы, обеспечивающей доступность медицинской помощи и повышение эффективности медицинских услуг, объемы, виды и качество которых должны соответствовать уровню заболеваемости и потребностям населения, передовым достижениям медицинской науки. В Концепции-2020 сделан акцент на достигнутых положительных результатах внедрения и необходимости дальнейшей разработки современных медицинских технологий, благодаря которым повышаются возможности управления заболеваемостью

населения. Сегодня отечественная дерматовенерология может с уверенностью констатировать значительные положительные результаты реализации мероприятий подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 годы)». Программа мониторинга антибиотикорезистентности гонококка, выполняемая на территории Российской Федерации, признана мировым сообществом и известна под названием RU-GASP (Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme). На состоявшемся в мае—июне 2009 г. в Швеции совещании Восточно-Европейского комитета общественного здоровья была подчеркнута активная позиция Российской Федерации в ее выполнении, высокий организационный и методический уровень, который обеспечивается Государственным научным центром дерматовенерологии.

В соответствии с Основными направлениями деятельности Правительства Российской Федерации на период до 2012 года, утвержденными распоряжением Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2008 г. № 1663-р, развитие здравоохранения будет ориентировано на реализацию прав и потребностей человека в этой сфере, строиться на принципах открытости, конкурентности, использования современных технологий и стандартов качества. Правительством Российской Федерации обозначены 6 основных направлений развития здравоохранения на среднесрочную перспективу:

Обеспечение государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и совершенствование страховых принципов.

Осуществление структурных преобразований в здравоохранении.

Повышение открытости управления организациями здравоохранения.

Обеспечение населения специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощью.

Улучшение лекарственного обеспечения.

Укрепление кадрового потенциала и материально-технической базы.

В деятельности специализированных медицинских учреждений дерматовенерологического профиля наибольшее развитие получают следующие направления:

- конкретизация государственных гарантий в отношении видов, объемов, порядка и условий оказания бесплатной и платной медицинской помощи;
- совершенствование системы стандартизации в области здравоохранения с целью внедрения современных медицинских технологий оказания медицинской помощи при наиболее распространенных заболеваниях и заболеваниях,

наносящих наибольший ущерб здоровью населения и социальному благополучию страны;

- поэтапный переход к эффективным способам оплаты медицинской помощи на основе обоснованных тарифов в зависимости от качества ее оказания и объемов;
- внедрение преимущественно одноканального финансирования организаций здравоохранения и осуществление оплаты медицинской помощи по полному тарифу за счет средств обязательного медицинского страхования;
- снятие ограничений по доле платных услуг в общем доходе учреждений здравоохранения, что будет способствовать легализации платежей граждан за оказание медицинских услуг;
- расширение хозяйственной самостоятельности бюджетных медицинских учреждений и преобразование их части в автономные (к 2012 году до 15—20% учреждений);
- обеспечение доступности для населения эффективных технологий оказания медицинской помощи на всех ее этапах;
- создание условий для преимущественного оказания специализированной дерматовенерологической помощи на уровне амбулаторно-поликлинических медицинских учреждений, развитие стационаров на дому и дневных стационаров, а также повышение роли профилактического лечения лиц, состоящих в группе риска по социально значимым заболеваниям;
- оптимизация стационарной помощи, оказываемой населению на основе интенсификации занятости дерматовенерологической койки;
- усиление роли профессиональных общественных ассоциаций в обеспечении процессов сертификации и аттестации медицинских работников, разработке стандартов медицинской помощи, контроле качества медицинской помощи, оценке ее эффективности;
- развитие инновационной деятельности медицинских и научных организаций для разработки и внедрения эффективных медицинских технологий;
- обеспечение потребности населения в получении высокотехнологичной медицинской помощи на основе государственного задания, финансирование которого осуществляется с учетом всех необходимых расходов (по полному тарифу) на оказание этого вида помощи;
- увеличение государственных инвестиций, направленных на укрепление материально-технической базы медицинских организаций для оснащения их современными лечебно-диагностическим медицинским оборудованием и техникой в соответствии со стандартами оснащения, обеспечивающими качественное оказание медицинской помощи, развитие информатизации, электронного документооборота и телемедицины;

- формирование правовой базы, обеспечивающей защиту прав пациентов, и страхование профессиональной ответственности работников здравоохранения, рискующих причинить вред своему здоровью при выполнении служебных обязанностей;
- развитие медицинской науки и инноваций в сфере здравоохранения, повышение квалификации медицинских работников и создание системы повышения мотивации к качественному труду.

Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации для достижения цели государственной политики в области здравоохранения на период до 2020 года, а также реализации Основных направлений деятельности Правительства Российской Федерации на период до 2012 года осуществляется комплекс мероприятий, направленных, в том числе, на повышение качества и доступности специализированной дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации. В течение 2008 года Минздравсоцразвития России был подготовлен пакет нормативных правовых актов и методических документов, определивших новые подходы в развитии отечественного здравоохранения, в том числе — специализированной дерматовенерологической помощи.

В целях реализации государственной политики в сфере здравоохранения, повышения роли научных, образовательных медицинских учреждений и общественных организаций в области охраны и укрепления здоровья населения, усиления их ответственности за состояние и развитие системы здравоохранения приказом Минздравсоцразвития России от 5 ноября 2008 г. № 622 создан Экспертный совет в сфере здравоохранения, утвержден его персональный состав, определены его функции, полномочия, порядок работы и внутренняя структура.

Экспертный совет в сфере здравоохранения — совещательный орган Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Основными принципами его деятельности являются коллегиальность, компетентность, гласность, независимость, соблюдение норм профессиональной этики. Экспертный совет в сфере здравоохранения возглавляет Министр здравоохранения и социального развития Российской Федерации. В состав Экспертного совета вошли: заместитель Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации; руководители федеральных служб и агентств, находящихся в ведении Минздравсоцразвития России; Вице-президент Российской академии наук, Президент Российской академии медицинских наук; Председатель совета ректоров медицинских и фармацевтических вузов России; руководители департаментов Минздравсоцразвития России; главные внештатные специалисты, в том числе — главный внештатный специалист-

дерматовенеролог Минздравсоцразвития России — академик РАМН, д.м.н., профессор А.А. Кубанова.

Основными задачами Экспертного совета в сфере здравоохранения являются:

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

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

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

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

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

- участие в комплексной оценке кадрового обеспечения: уровня подготовки врачей, рациональности их размещения, профессионально-должностной структуры и эффективного использования медицинских кадров;
- участие в определении кадрового профиля для каждого субъекта Российской Федерации;
- участие в разработке прогноза развития кадрового потенциала здравоохранения;
- участие в планировании и организации кадрового обеспечения здравоохранения по медицинским специальностям;

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

Структурой Экспертного совета предусмотрено создание профильной комиссии по специальности «дерматовенерология». Персональный состав профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития России по специальности «дерматовенерология» (далее — профильная комиссия по специальности «дерматовенерология») утвержден Минздравсоцразвития России в установленном порядке. В состав профильной комиссии включены главные внештатные специалисты дерматовенерологии органов управления здравоохранением 73 субъектов Российской Федерации, директора профильных научных организаций, ведущие ученые и специалисты, представители профессиональных медицинских обществ и ассоциаций по специальности. Председателем профильной комиссии по дерматовенерологии назначен главный внештатный специалист-дерматовенеролог Минздравсоцразвития России — академик РАМН, д.м.н., профессор А.А. Кубанова.

В соответствии с определенными приказом Минздравсоцразвития России от 5 ноября 2008 г.

№ 622 полномочиями профильная комиссия по специальности «дерматовенерология» участвует в:

- разработке стратегии развития дерматовенерологии и выработке тактических решений по ее реализации с целью обеспечения современного уровня оказания медицинской помощи и санитарно-эпидемиологического благополучия населения;
- разработке нормативных правовых документов по профилю «дерматовенерология»;
- организации внедрения современных медицинских и организационных технологий по «дерматовенерологии», повышению уровня санитарно-эпидемиологического надзора;
- формировании номенклатуры специалистов с высшим, послевузовским, средним медицинским и фармацевтическим образованием, специальностей научных работников по профилю «дерматовенерология».

Председателем профильной комиссии по специальности «дерматовенерология» создана постоянно действующая рабочая группа по разработке порядка оказания медицинской помощи и стандартов по дерматовенерологии (далее — постоянно действующая рабочая группа по дерматовенерологии). Состав постоянно действующей рабочей группы по дерматовенерологии утвержден Минздравсоцразвития России, в нее входят Председатель профильной комиссии, шесть главных внештатных специалистов органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, три представителя профильных научных организаций, ведущие ученые и специалисты в области дерматовенерологии, представитель Общероссийской общественной организации «Российское общество дерматовенерологов».

Согласно утвержденному Минздравсоцразвития России положению о деятельности заседания профильной комиссии и рабочей группы проводятся по мере необходимости, но не реже одного раза в квартал. Заседание профильной комиссии считается правомочным, если на нем присутствует не менее половины членов профильной комиссии, заседание рабочей группы — если на нем присутствуют все члены рабочей группы. В течение 2009 г. запланировано проведение трех совещаний профильной комиссии по специальности «дерматовенерология», из которых два уже состоялось в Самарской области (июнь 2009 г.), Иркутской области (сентябрь, 2009 г.).

В соответствии с утвержденным Председателем Экспертного совета в сфере здравоохранения Перспективным планом работы главных внештатных специалистов Минздравсоцразвития России на 2009 год профильной комиссией был разработан проект Порядка оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология». Процедура подготовки данного документа от момента подачи предложения до издания Министерством определенными приказами Минздравсоцразвития России от 15.10.2008 № 564 и от 27.05.2009 № 279, на рис. 1.



Проектом Порядка оказания специализированной медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля предложено сохранить сформированную к настоящему моменту 5-уровневую систему организации оказания дерматовенерологической помощи (рис. 2): 1-й уровень — доврачебная медицинская помощь, врач общей практики, бригада скорой медицинской помощи, врачи других специальностей; 2-й уровень — врач-дерматовенеролог амбулаторно-поликлинического учреждения; 3-й уровень — врач-дерматовенеролог профильного регионального специализированного медицинского учреждения; 4-й уровень — врач-дерматовенеролог федерального государственного учреждения; 5-й уровень — оказание медицинской помощи за пределами территории Российской Федерации.

В структуре проекта Порядка оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» предусмотрены следующие приложения:

Порядок организации медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля;

Положение об организации деятельности кожно-венерологического диспансера;

Положение об организационно-методической деятельности кожно-венерологического диспансера;

Положение об организации деятельности амбулаторно-поликлинических подразделений для ока-

зания специализированной медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля;

Положение об организации деятельности стационара круглосуточного пребывания для оказания специализированной медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля;

Положение об организации деятельности подросткового специализированного центра профилактики и лечения инфекций, передаваемых половым путём;

Положение об организации деятельности врача-дерматовенеролога;

Требования к организации деятельности лабораторий, организуемых в составе медицинских учреждений дерматовенерологического профиля;

Положение об организации медицинской помощи больным лепрой;

Рекомендуемые штатные нормативы медицинского персонала дерматовенерологических подразделений круглосуточного стационара, дневного стационара и для амбулаторных подразделений;

Стандарт оснащения оборудованием лабораторий, организуемых в составе медицинских учреждений дерматовенерологического профиля;

Стандарт оснащения кабинета врача-дерматовенеролога, осуществляющего амбулаторный прием пациентов дерматовенерологического профиля;



Стандарт оснащения стационарного отделения дерматовенерологического профиля;

Стандарт оснащения отделения физиотерапии, создаваемого в структуре медицинского учреждения дерматовенерологического профиля;

Стандарт оснащения подросткового специализированного центра профилактики и лечения инфекций, передаваемых половым путём.

Проект Порядка организации медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля был обсужден и одобрен членами профильной комиссии Экспертного совета на совещании, состоявшемся в Самаре (июнь 2009 г.). Проект Порядка был заслушан в Минздравсоцразвития России и рекомендован к утверждению в установленном порядке.

Другим приоритетным направлением развития специализированной медицинской помощи населению Российской Федерации является стандартизация медицинской деятельности. Приказом Минздравсоцразвития России от 11 августа 2009 г. № 410н определен новый механизм подготовки порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи, в том числе определена структура документов, порядок их разработки и согласования.

К началу 2008 года для обеспечения высокого качества специализированной медицинской помощи было издано 45 федеральных стандартов оказания

дерматовенерологической помощи (рис. 3), среди которых: 10 стандартов оказания амбулаторно-поликлинической помощи, 25 стандартов оказания специализированной медицинской помощи, 1 стандарт санаторно-курортной помощи, 9 стандартов оказания высокотехнологичной медицинской помощи. В современных условиях в соответствии с проектом Концепции развития здравоохранения до 2020 года стандарты оказания медицинской помощи необходимы для:

- гарантии обеспечения населения качественной медицинской помощью;
- обеспечения связи финансовых показателей с качеством медицинской помощи;
- создания списка жизненно важных лекарственных средств;
- формирования регистра стационарных больных (госпитального регистра);
- управления качеством оказания медицинской помощи;
- формирования региональных медико-экономических стандартов;
- создания принципиально новой организационной системы обеспечения населения медицинской помощью.

Основу медицинских стандартов составляют требования к выполнению медицинских услуг в рамках определенной модели пациента, выделенной в преде-

СТАНДАРТЫ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ»



Всего издано 45 документов

Рис. 3. Стандарты оказания специализированной дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации

лах определенного заболевания, синдрома или клинической ситуации. Разделение медицинских услуг на услуги обязательного и дополнительного ассортимента обусловлено обеспечением равного доступа всех граждан Российской Федерации на получение необходимого объема медицинской помощи. Перечень медицинских (диагностических и лечебных) услуг обязательного ассортимента является обязательным к выполнению на всей территории Российской Федерации и не может быть уменьшен. Критерием включения медицинских технологий в стандарт являются успешные результаты качественных клинических исследований.

В обновленной структуре стандартов медицинской помощи предусмотрены следующие разделы (рис. 4):

- вид медицинской помощи (первичная медико-санитарная, специализированная, скорая), при котором используется стандарт;
- перечень диагностических медицинских услуг с указанием количества и частоты их предоставления;
- перечень лечебных медицинских услуг с указанием количества и частоты их предоставления;
- перечень используемых лекарственных средств с указанием разовых и курсовых доз;
- перечень дорогостоящих изделий медицинского назначения (включая импланты, эндопротезы и т. д.);

- перечень компонентов крови и препаратов с указанием количества и частоты их предоставления;
- перечень диетического (лечебного и профилактического) питания с указанием количества и частоты его предоставления.

При этом структура стандарта медицинской помощи в каждом случае может быть уточнена исходя из специфики оказания медицинской помощи при конкретных заболеваниях и состояниях.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 11 августа 2009 г. № 410н ведущая роль в подготовке предложений по разработке Порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи в области дерматовенерологии отведена Департаменту организации медицинской помощи и развития здравоохранения Минздравсоцразвития России и главному внештатному специалисту-дерматовенерологу Минздравсоцразвития России.

С целью рассмотрения порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи приказом Минздравсоцразвития России от 15 октября 2008 г. № 564 создана специальная комиссия, утвержден ее персональный состав, определены ее функции и полномочия, порядок работы. Комиссия по рассмотрению порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандар-



Рис. 4. Структура стандартов медицинской помощи (приказ Минздравсоцразвития России от 11 августа 2009 г. № 410н)

тов медицинской помощи является постоянно действующим координационным органом, созданным в целях повышения эффективности медицинской помощи населению и обоснованности разработки порядков оказания отдельных видов (по профилям) и стандартов медицинской помощи при конкретных заболеваниях и состояниях.

На основании результатов изучения данных государственной статистической отчетности, проведенной оценки реализации отдельных мероприятий приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития России в течение 2009 г. планирует подготовить 10 проектов стандартов оказания специализированной дерматовенерологической помощи. Среди них четыре стандарта оказания медицинской помощи при дерматозах (атопический дерматит, псориаз, экзема, пузырчатка) и 6 стандартов оказания медицинской помощи при ИППП (сифилис, гонококковая, хламидийная, герпетическая и папиллома-вирусная инфекции, трихомониаз).

С целью оперативного взаимодействия Минздравсоцразвития России с разработчиками стандартов медицинской помощи создана электронная информационная система по разработке стандартов медицинской помощи. Ответственным исполнителем по подготовке стандартов оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» письмом Минздравсоцразвития России от 20 апреля 2009 г. определен Государственный научный центр дерматовенерологии.

В рамках реализации приказа Минздравсоцразвития России от 11 августа 2009 г. № 410н к настоящему моменту оптимизирован порядок разработки стандартов медицинской помощи (приказ Минздравсоцразвития России от 27.05.2009 № 279), предложен к опытной эксплуатации программный продукт в системе Microsoft Access для подготовки и согласования проектов стандартов медицинской помощи в режиме on line. В основе указанного программного продукта заложена матрица стандартов, соответствующая обновленной структуре стандартов оказания медицинской помощи.

Решение задач, направленных на повышение качества подготовки специалистов и реализацию унифицированных программ обучения, к настоящему моменту выделено в отдельное направление развития отечественного здравоохранения. Учитывая, что современная дерматовенерология вплотную приблизилась к освоению принципиально новых направлений, современному врачу необходимы разносторонние знания. Назрела необходимость разработки и утверждения новой модели врача-дерматовенеролога, владеющего знаниями и умениями, соответствующими прогрессу и достижениям современной науки.

В соответствии с Перспективным планом работы главного специалиста и поручением Минздрав-

соцразвития России рабочей группой Профильной комиссии была проведена работа по анализу состояния кадрового обеспечения учреждений дерматовенерологического профиля в субъектах Российской Федерации и по федеральным округам. Анализ состояния кадрового обеспечения проводился с использованием бумажных носителей и электронного программного продукта, размещенного на сайте www.monitoring-ipprr.ru.

Согласно представленной информации по состоянию на 1 января 2009 г. число врачей-дерматовенерологов, работающих в специализированных медицинских учреждениях дерматовенерологического профиля государственной формы собственности составило 7157. Показатель обеспеченности врачами-дерматовенерологами на 10 000 населения в целом по Российской Федерации — 0,5; в Центральном ФО — 0,6; Северо-Западном ФО — 0,5; Южном ФО — 0,4; Приволжском ФО — 0,4; Уральском ФО — 0,5; Сибирском ФО — 0,6; Дальневосточном ФО — 0,5.

Потребность во врачах-дерматовенерологах по Российской Федерации составляет 763 специалиста: в Центральном ФО — 404; Северо-Западном ФО — 144; Южном ФО — 70; Приволжском ФО — 39; Уральском ФО — 31; Сибирском ФО — 58; Дальневосточном ФО — 17.

Из общего числа врачей-дерматовенерологов высшую квалификационную категорию имеют 27,4% специалистов, первую — 24,4%, вторую — 8,5%, не имеют аттестационной категории 39,8%.

Преобладающий возраст среди врачей-дерматовенерологов — от 40 до 60 лет (46,7%), на возраст от 25 до 40 лет приходится 39,2%, специалисты в возрасте от 60 лет и старше составляют 14,2%.

Последипломное профессиональное образование врачи-дерматовенерологи получали в интернатуре — 50,2%, ординатуре (22,7%) и путем профессиональной переподготовки (27,1%). В течение последних 5 лет на курсах повышения квалификации обучилось 88% врачей.

Число врачей-дерматовенерологов, имеющих ученые степени, составляет в целом по Российской Федерации 289, из них кандидатов медицинских наук — 258, докторов медицинских наук — 31. Звание «заслуженный врач Российской Федерации» имеют 90 специалистов.

Стаж работы по специальности у врачей-дерматовенерологов в среднем 17 лет.

Число врачей клинично-лабораторной диагностики (КЛД), работающих в структурных подразделениях кожно-венерологических учреждений — 2458. У 75% специалистов основная специальность — врач клинично-лабораторной диагностики. На должностях врачей КЛД в субъектах Российской Федерации работают 17% биологов, 8% составляют иные специалисты (фармакологи, педагоги и др.).

Первую и вторую квалификационную категорию имеют 55,3% врачей КЛД, высшую — 24%; не имеют аттестационной категории — 20,7% специалистов. Преобладающий возраст среди врачей, работающих в лабораторно-диагностических подразделениях дерматовенерологических учреждений, — 40—60 лет (70%).

Число врачей КЛД, работающих в структурных подразделениях кожно-венерологических учреждений и имеющих ученые степени, составляет 35, из них кандидатов медицинских наук — 29, докторов медицинских наук — 6.

Потребность специализированных медицинских учреждений дерматовенерологического профиля государственной формы собственности в субъектах Российской Федерации во врачах клинико-лабораторной диагностики составляет 553 специалиста.

Число врачей—клинических микологов в целом по Российской Федерации — 80. Обеспеченность врачами—клиническими микологами в целом по Российской Федерации крайне низкая и составляет 0,005 на 10 000 населения. Обеспеченность врачами-микологами на 10 000 населения в Центральном ФО — 0,008; Северо-Западном ФО — 0,01; Южном ФО — 0,004; Приволжском ФО — 0,003; Уральском ФО — 0,004; Сибирском ФО — 0,004; Дальневосточном ФО — 0,006.

Потребность во врачах—клинических микологах в Российской Федерации составляет 125, из них: в Центральном ФО — 49; Северо-Западном ФО — 22; Южном ФО — 8; Приволжском ФО — 7; Уральском ФО — 5; Сибирском ФО — 20; Дальневосточном ФО — 14.

Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации в целях обеспечения реализации единой кадровой политики, повышения эффективности научной и образовательной деятельности в сфере здравоохранения создана Комиссия по рассмотрению вопросов развития кадрового потенциала, научной и образовательной деятельности в сфере здравоохранения. Состав комиссии сформирован из представителей Минздравсоцразвития России, Росздравнадзора, Роспотребнадзора, ФМБА России, Российской академии медицинских наук, федеральных государственных учреждений, государственных образовательных учреждений высшего профессионального образования. Основные функции комиссии:

- рассматривает предложения профильных комиссий Экспертного совета Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации в сфере здравоохранения по вопросам развития медицинской науки, образования и кадровой политики;
- рассматривает и вносит предложения по совершенствованию системы управления кадровым потенциалом отрасли;

- рассматривает и вносит предложения, определяющие порядок занятия медицинской и фармацевтической деятельностью;
- рассматривает и вносит предложения об изменениях и дополнениях в номенклатуру специальностей специалистов с высшим и средним профессиональным образованием, а также в номенклатуру специальностей научных работников;
- рассматривает проекты стандартов профессиональной деятельности специалистов медицинского и фармацевтического профилей;
- вносит предложения по формированию государственного задания на выполнение научно-исследовательских работ подведомственными Министерству научными и образовательными учреждениями, планов научно-исследовательских работ в сфере здравоохранения для нужд Министерства, а также научно-исследовательских работ, выполняемых в рамках федеральных целевых программ;
- рассматривает результаты выполнения государственного задания на выполнение научно-исследовательских работ подведомственными Министерству научными и образовательными учреждениями, результаты научно-исследовательских работ в сфере здравоохранения для нужд Министерства, а также научно-исследовательских работ, выполняемых в рамках федеральных целевых программ, и готовит предложения по внедрению полученных результатов в практику здравоохранения;
- рассматривает материалы об утверждении новых методов диагностики и лечения для применения в медицинской практике.

Важной составляющей порядка деятельности данной комиссии, определяющего обеспечение единства кадровой политики в сфере здравоохранения, является предварительное согласование документов, планируемых к рассмотрению на заседаниях комиссии, с профильными главными внештатными специалистами Минздравсоцразвития России.

В рамках деятельности Комиссии Минздравсоцразвития России по рассмотрению вопросов развития кадрового потенциала, научной и образовательной деятельности в сфере здравоохранения планируется пересмотр в приоритетном порядке унифицированных программ обучения в интернатуре и клинической ординатуре по специальности «дерматовенерология».

Приказом Минздравсоцразвития России от 23 апреля 2009 г. № 210н «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации» по основной специальности «дерматовенерология» введена новая специальность, требующая дополнительной подготовки, — «косметология». Приказом Минздравсоцразвития России от 7 июля 2009 г.

№ 415н утверждены квалификационные требования к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, в том числе отдельно по специальностям «дерматовенерология», «клиническая микология» и «косметология».

Таким образом, к настоящему моменту Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации сформированы принципиально новые подходы к реализации государственной политики в области здравоохранения. Привлечение к разработке проектов нормативно-правовых актов и методических документов федерального уровня специалистов-практиков, хорошо знающих не только достижения, но и проблемы профессио-

нальной деятельности, позволит создавать правовую базу, отвечающую потребностям современного здравоохранения.

Указанные нововведения только в части развития специализированной дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации позволят приступить к реализации полного комплекса организационных и финансово-экономических мероприятий, намеченных Правительством Российской Федерации. В целом это будет способствовать качественному прорыву в системе здравоохранения — созданию инновационных разработок в сфере профилактики, диагностики и лечения заболеваний, эффективной системы подготовки и переподготовки медицинских кадров.



Когда другие макролиды бессильны...

Вильпрафен®

джозамицин

- Доказанная эффективность при хламидийной и микоплазменной инфекции уrogenитального тракта
- Благоприятный профиль безопасности: отсутствие стимулирующего влияния на моторику кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных
- Заслуженное доверие ведущих российских экспертов в области лечения уrogenитальных инфекций

ЗАО Астеллас Фарма
109147, Москва, Марксистская ул. 16
телефон: (495) 737 97 55; факс (495) 737 07 57

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Н.В. КУНГУРОВ, Н.В. ЗИЛЬБЕРБЕРГ, М.А. УФИМЦЕВА

A method for assessing the efficacy of dermatovenerological institutions' operations

N.V. KUNGUROV, N.V. ZILBERBERG, M.A. UFIMTSEVA

Об авторах:

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

Н.В. Зильберберг — ученый секретарь ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург, д.м.н.

М.А. Уфимцева — младший научный сотрудник ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург, к.м.н.

Представлен разработанный ФГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий» способ комплексной оценки результативности работы кожно-венерологических учреждений, основанный на расчете интегрального показателя, учитывающего медицинские, социальные и экономические индикаторы качества специализированной медицинской помощи больным дерматозами и инфекциями, передаваемыми половым путем, внедрение которого объективизирует сравнительный анализ эффективности различных моделей функционирования кожно-венерологических учреждений в регионах РФ.

Ключевые слова: индикаторы качества медицинской помощи, структурный, процессуальный и результативный аспекты качества, кожно-венерологические учреждения.

The article presents the method of complex assessment of the efficacy of dermatovenerological institutions' operations developed by FGU Ural Research Institute of Dermatovenerology and Immunopathology, Federal Agency for High-Technology Medical Aid (Rosmedtekhologii), and based on the calculations of the integral index taking into account medical, social and economic indices of quality of specialized medical aid rendered to patients suffering from dermatoses and sexually transmitted infections, the introduction of which objectifies the comparative analysis of the efficacy of different models typical of dermatovenerological institutions' operations in the regions of the Russian Federation.

Key words: indices of medical aid quality, structural, procedural and effective aspects of quality, dermatovenerological institutions.

Одной из основных проблем на современном этапе остается функциональная, управленческая дискоординация деятельности лечебных учреждений, в основе которой лежит отсутствие сравнительных методов количественной и качественной оценки текущего состояния отрасли на микро- и макроуровне, инструментов мониторинга структуры и результатов медицинской помощи, управления ресурсами учреждения [1,2]. Оптимизация качества оказания специализированной медицинской помощи населению — ключевой момент в здравоохранении РФ, при этом совершенствование, разработка и внедрение новых методов и форм деятельности лечебных учреждений является важной задачей научных исследований в период модернизации дерматовенеро-

логической службы [3]. Сложность решения задачи повышения качества медицинской помощи обусловлена многомерностью данной величины, включающей в себя такие показатели, как квалификация, своевременность, доступность, соответствие медико-экономическим стандартам достижения конечного результата лечения [4–7]. Действующие принципы оценки качества медицинской помощи в основном ориентированы на потребности страхования, а не отрасли в целом, не коррелируют с существующим уровнем правового обеспечения здравоохранения, не учитывают состояние основных фондов и ресурсного обеспечения КВУ [8]. Существующая система статистической отчетности КВУ, включающая плановые сетевые показатели работы: число специализированных коек, средняя длительность пребывания на койке, оборот койки, среднее число дней работы койки и число койко-дней, — нуждается в совершенствовании, так как не выявляет

причин низкого качества оказания медицинской помощи и не позволяет оперативно ею управлять [9, 10]. В последние годы большая роль в оценке качества и эффективности оказания медицинской помощи уделяется индикаторам качества. Поэтому актуальным и практически востребованным являются совершенствование и разработка способов системной оценки качества структуры, процесса и результата специализированной медицинской помощи с использованием согласованных единых оценочных критериев сравнительного анализа медицинской, социальной и экономической результативности деятельности КВУ различного организационного уровня.

С этой целью УрНИИДВиИ разработана система сравнительного анализа комплекса медицинских, социальных и экономических индикаторов качества специализированной медицинской помощи, созданная на основании изучения 23 индикаторов качества работы КВУ на территории 22 субъектов Российской Федерации. Для оценки эффективности деятельности КВУ путем фиксации и сбора индикаторов качества, их ранжирования и последующего расчета интегрального показателя нами предлагается проведение следующих этапов работы. Индикаторы качества фиксируют и ранжируют по группам: медицинские — 3,0, социальные — 2,0 и экономические — 1,0 (табл. 1). Комплекс исследуемых показателей определяется на основании экспертного анализа результатов многолетнего мониторинга различных аспектов качества специализированной медицинской помощи в КВУ. Медицинские индикаторы качества: удельный вес отделений, работающих по утвержденным стандартам; показатель охвата беременных серологическим обследованием на сифилис; показатель числа серологических обследований; показатель активно выявленных больных; показатель числа обследованных контактов; доля беременных, больных сифилисом, с установленным источником заражения; доля беременных, адекватно и своевременно обследованных на сифилис; доля беременных, больных сифилисом, получивших своевременное лечение; доля беременных, больных сифилисом, получивших адекватное лечение; доля детей, рожденных от серопозитивных по сифилису женщин, обследованных в полном объеме. Социальные индикаторы качества: показатель удовлетворенных судебных исков по вопросам оказания медицинской дерматовенерологической помощи; показатель удовлетворенности пациентов качеством оказываемой помощи; показатель обоснованности жалоб на качество оказываемой помощи и показатель удовлетворенности медицинских работников своей профессиональной деятельностью. Экономические индикаторы качества: удельный вес врачей,

имеющих квалификационную категорию; показатель обеспеченности дерматовенерологами городского населения, показатель обеспеченности дерматологами городского и сельского населения, укомплектованность врачами-лаборантами, укомплектованность средним медицинским персоналом, степень амортизации лабораторного оборудования и степень амортизации основных фондов (износ зданий и сооружений); удельный вес лабораторий на территории, проводящих исследование с применением иммуноферментного анализа (ИФА) и реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) (на сифилис). Затем производят ранжирование индикаторов качества от 1 до 5, а расчет интегрального показателя (ИП) осуществляют по формуле:

$$\text{ИП}_{\text{КВУ}} = (K_1 \cdot \sum_{i=1}^{n_1} R_{1i} \cdot M_i + K_2 \cdot \sum_{i=1}^{n_2} R_{2i} \cdot S_i + K_3 \cdot \sum_{i=1}^{n_3} R_{3i} \cdot Ec_i) : n,$$

где: $\text{ИП}_{\text{КВУ}}$ — интегральный показатель эффективности деятельности КВУ;

K_1 — ранг группы медицинских индикаторов качества;

K_2 — ранг группы социальных индикаторов качества;

K_3 — ранг группы экономических индикаторов качества;

M_i — медицинские индикаторы качества;

S_i — социальные индикаторы качества;

Ec_i — экономические индикаторы качества;

n — общее количество индикаторов качества ($n = n_1 + n_2 + n_3$).

Ранжирование групп показателей индикаторов качества от 1,0 до 3,0 говорит о весомости данной группы: чем ближе коэффициент к 1,0, тем выше результативность и наоборот. Ранжирование индикаторов качества от 1 до 5 говорит об их значимости и приоритете: чем выше показатель, тем выше значимость и приоритет индикатора качества. Расчет интегрального показателя позволяет с высокой степенью оценить качество оказываемой КВУ медицинской помощи, так как эффективность деятельности КВУ определяется как сумма произведений значений медицинских, экономических и социальных индикаторов качества и суммы произведений их рангов и коэффициентов ранжирования (K). При значении $\text{ИП}_{\text{КВУ}} = 6-8$ деятельность КВУ оценивают как удовлетворительную.

Сущность и новизна способа оценки эффективности деятельности КВУ заключается в комплекс-

Таблица 1

Группы индикаторов качества (ИК), используемые при расчете интегрального показателя эффективности деятельности КВУ

№	Группа ИК	Название ИК	Ранг группы ИК, К	Ранг ИК, R	Формула расчета ИК, М	Оптимальное значение ИК
1	Экономическая	Доля врачей, имеющих категорию	1	3	Ес1 — число врачей, имеющих категорию/всего врачей	Показатель должен стремиться к 1,0
2	Экономическая	Показатель обеспеченности дерматовенерологами городского населения (на 10 000 населения)	1	3	Ес2 — число врачей, обслуживающих территорию (на 10 000 населения) / численность населения территории, обслуживаемой КВУ	Значение показателя, равное или выше 0,55, принимается за 1,0; значения ниже 0,55 соответствуют 0,5
3	Экономическая	Показатель обеспеченности дерматовенерологами городского и сельского населения (на 10 000 населения)	1	3	Ес3 — число врачей, обслуживающих территорию (на 10 000 населения) / численность населения территории, обслуживаемой КВУ	Значение показателя, равное или выше 0,75, принимается за 1,0; значения ниже 0,75 соответствуют 0,5
4	Экономическая	Доля врачей, у которых давность прохождения циклов повышения квалификации не более 5 лет	1	5	Ес4 — число врачей, у которых давность прохождения циклов повышения квалификации не более 5 лет / всего врачей	Показатель должен стремиться к 1,0
5	Экономическая	Укомплектованность КВУ врачами-лаборантами	1	4	Ес5 — всего врачей-лаборантов / число врачей-лаборантов согласно штатному расписанию	Показатель должен стремиться к 1,0
6	Экономическая	Укомплектованность КВУ средним персоналом	1	3	Ес6 — всего среднего медицинского персонала / число среднего медицинского персонала согласно штатному расписанию	Показатель должен стремиться к 1,0
7	Экономическая	Степень амортизации основных фондов (износ зданий и сооружений)	1	2	Ес7 — амортизация 1,0% за 1 год эксплуатации здания. Удовлетворительный процент амортизации до 45,0% принимаем за 1,0	За 1 год эксплуатации зданий и сооружений 1,0% амортизации. Значение показателя, равное или ниже 45,0%, принимается за 1,0; значения выше 45% соответствуют 0,5
8	Экономическая	Степень амортизации лабораторного оборудования	1	2	Ес8 — амортизация 1,19% за 1 календарный месяц при среднем сроке полезного использования 7 лет. Удовлетворительный процент амортизации до 40% принимаем за 1,0	Значение показателя амортизации, равное или ниже 40%, принимается за 1,0; значения выше 40% соответствуют 0,5
9	Экономическая	Доля лабораторий на территории, проводящих исследование с помощью ИФА и РПГА (на сифилис)	1	5	Ес9 — количество лабораторий на территории, проводящих исследование с помощью ИФА и РПГА (на сифилис) / всего лабораторий	Показатель должен стремиться к 1,0
10	Социальная	Показатель удовлетворенных судебных исков по вопросам оказания медицинской дерматовенерологической помощи	2	4	S1 — (число больных за год — число судебных исков, решенных не в пользу врача) / число больных за год	Показатель должен стремиться к 1,0
11	Медицинская	Доля отделений, работающих по утвержденным клиническим протоколам ведения больных	3	5	M1 — число отделений, работающих по утвержденным клиническим протоколам ведения больных / всего отделений	Показатель должен стремиться к 1,0

Продолжение табл. 1

№	Группа ИК	Название ИК	Ранг группы ИК, К	Ранг ИК, R	Формула расчета ИК, М	Оптимальное значение ИК
12	Медицинская	Охват беременных серологическим обследованием на сифилис	3	4	М2 — число беременных, прошедших обследование на сифилис / всего беременных	Показатель должен стремиться к 1,0
13	Медицинская	Показатель числа серологических обследований (микрореакция с кардиолипновым антигеном, ИФА, РПГА) на сифилис на 1000 населения	3	4	М3 — число лиц, обследованных на сифилис (на 10 000 населения) / численность населения	Значение показателя, равное или выше 900,0, принимается за 1,0; значения ниже 900,0 соответствуют 0,5
14	Медицинская	Показатель активно выявленных больных при всех видах профилактической работы	3	2	М4 — число больных сифилисом, выявленных активно / всего больных сифилисом	Значение показателя, равное или выше 75,0, принимается за 1,0; значения ниже 75,0 соответствуют 0,5
15	Медицинская	Показатель числа обследованных контактов на одного больного сифилисом	3	3	М5 — число обследованных контактов на одного больного сифилисом / всего больных сифилисом	Значение показателя, равное или выше 2,0, принимается за 1,0; значения ниже 2,0 соответствуют 0,5
16	Медицинская	Доля беременных, больных сифилисом, с установленным источником заражения	3	3	М6 — число беременных, больных сифилисом, с установленным источником заражения / всего беременных, больных сифилисом	Значение показателя, равное или выше 0,5, принимается за 1,0; значения ниже 0,5 соответствуют 0,5
17	Медицинская	Доля беременных, получивших адекватное и своевременное обследование на сифилис	3	5	М7 — число беременных, получивших адекватное и своевременное обследование на сифилис / всего беременных, больных сифилисом	Показатель должен стремиться к 1,0
18	Медицинская	Доля беременных, больных сифилисом, получивших своевременное лечение	3	5	М8 — число беременных, больных сифилисом, получивших своевременное лечение / всего беременных, больных сифилисом	Показатель должен стремиться к 1,0
19	Медицинская	Доля беременных, больных сифилисом, получивших адекватное лечение	3	5	М9 — число беременных, больных сифилисом, получивших адекватное лечение / всего беременных, больных сифилисом	Показатель должен стремиться к 1,0
20	Медицинская	Доля детей, рожденных от серопозитивных женщин, обследованных в полном объеме	3	5	М10 — число детей, рожденных от серопозитивных женщин, обследованных в полном объеме / всего детей, рожденных от серопозитивных женщин	Показатель должен стремиться к 1,0
21	Социальная	Показатель удовлетворенности пациентов качеством оказываемой специализированной медицинской помощи	2	3	S2 — число больных за год, удовлетворенных качеством медицинской помощи / число больных за год	Показатель должен стремиться к 1,0
22	Социальная	Показатель обоснованных жалоб на качество оказываемой медицинской помощи	2	5	S3 — (число больных за год — число обоснованных жалоб на качество медицинской помощи) / число больных за год	Показатель должен стремиться к 1,0
23	Социальная	Показатель удовлетворенности медицинских работников своей профессиональной деятельностью	2	4	S4 — всего врачей, удовлетворенных своей профессиональной деятельностью / всего врачей	Показатель должен стремиться к 1,0

Примечания. М — медицинская группа индикаторов качества; S — социальная; Ес — экономическая.

Таблица 2

Фактические значения индикаторов качества (ИК), используемых при расчете интегрального показателя эффективности деятельности КВУ (на примере Свердловской области и Пермского края)

№	ИК	Наименование показателей, входящих в формулу расчета ИК М	Свердловская обл.	Пермский край	Оптимальное значение ИК	Фактическое значение ИК	
						Свердловская обл.	Пермский край
1	Ес1	Ес1 — число врачей, имеющих категорию / всего врачей	168/325	122/208	Показатель должен стремиться к 1,0	0,5	0,6
2	Ес2	Ес2 — число врачей, обслуживающих территорию (на 10 000 населения) / численность городского населения территории, обслуживаемой КВУ	278 на 10 000 / 3 944 000	176 на 10 000 / 2 375 876	Значение показателя, равное или выше 0,55, принимается за 1,0; значения ниже 0,55 соответствуют 0,5	1,0	1,0
3	Ес3	Ес3 — число врачей, обслуживающих территорию (на 10 000 населения) / численность городского и сельского населения территории, обслуживаемой КВУ	325 на 10 000 / 4 359 700	208 на 10 000 / 2 730 892	Значение показателя, равное или выше 0,75, принимается за 1,0; значения ниже 0,75 соответствуют 0,5	1,0	1,0
4	Ес4	Ес4 — число врачей, у которых давность прохождения циклов повышения квалификации не более 5 лет / всего врачей	279/325	147/208	Показатель должен стремиться к 1,0	0,9	0,7
5	Ес5	Ес5 — всего врачей-лаборантов / число врачей-лаборантов согласно штатному расписанию	130/150	45/70	Показатель должен стремиться к 1,0	0,9	0,6
6	Ес6	Ес6 — всего среднего медицинского персонала / число среднего медицинского персонала согласно штатному расписанию	180/200	60/100	Показатель должен стремиться к 1,0	0,9	0,6
7	Ес7	Ес7 — амортизация 1,0% за 1 год эксплуатации здания. Удовлетворительный процент амортизации до 45,0% принимаем за 1,0	37%	50%	За 1 год эксплуатации зданий и сооружений 1,0% амортизации. Значение показателя, равное или ниже 45,0%, принимается за 1,0; значения выше 45,0% соответствуют 0,5	1,0	0,5
8	Ес8	Ес8 — амортизация 1,19% за 1 календарный месяц при среднем сроке полезного использования 7 лет. Удовлетворительный процент амортизации до 40,0% принимаем за 1,0	37%	50%	Значение показателя амортизации, равное или ниже 40,0%, принимается за 1,0; значения выше 40,0% соответствуют 0,5	1,0	0,5
9	Ес9	Ес9 — количество лабораторий на территории, проводящих исследование с помощью ИФА и РПГА (на сифилис) / всего лабораторий	300/350	77/107	Показатель должен стремиться к 1,0	0,9	0,7
10	С1	С1 — (число больных за год — число судебных исков, решенных не в пользу врача) / число больных за год	(3551—0) / 3551	(1740—0) / 1740	Показатель должен стремиться к 1,0	1,0	1,0
11	М1	М1 — число отделений, работающих по утвержденным клиническим протоколам ведения больных / всего отделений	10/10	5/5	Показатель должен стремиться к 1,0	1,0	1,0

Продолжение табл. 2

№	ИК	Наименование показателей, входящих в формулу расчета ИК М	Свердловская обл.	Пермский край	Оптимальное значение ИК	Фактическое значение ИК	
						Свердловская обл.	Пермский край
12	M2	M2 — число беременных, прошедших обследование на сифилис / всего беременных	50 757 / 50875	26 296 / 30191	Показатель должен стремиться к 1,0	1,0	0,5
13	M3	M3 — число лиц, обследованных на сифилис (на 1000 населения) / численность населения	4 795 670 на 100 / 4 359 700	2 184 714 на 100 / 2 730 892	Значение показателя, равное или выше 900,0, принимается за 1,0; значения ниже 900,0 соответствуют 0,5	1,0	0,5
14	M4	M4 — число больных сифилисом, выявленных активно / всего больных сифилисом	3112 / 3795	1256 / 1675	Значение показателя, равное или выше 75,0, принимается за 1,0; значения ниже 75,0 соответствуют 0,5	1,0	0,5
15	M5	M5 — число обследованных контактов на одного больного сифилисом / всего больных сифилисом	9108 / 3795	2513 / 1675	Значение показателя, равное или выше 2,0, принимается за 1,0; значения ниже 2,0 соответствуют 0,5	1,0	0,5
16	M6	M5 — число беременных, больных сифилисом с установленным источником заражения / всего беременных, больных сифилисом	254 / 390	86 / 247	Значение показателя, равное или выше 0,5, принимается за 1,0; значения ниже 0,5 соответствуют 0,5	1,0	0,5
17	M7	M7 — число беременных, получивших адекватное и своевременное обследование на сифилис / всего беременных, больных сифилисом	375 / 390	202 / 247	Показатель должен стремиться к 1,0	1,0	0,8
18	M8	M8 — число беременных, больных сифилисом получивших своевременное лечение / всего беременных, больных сифилисом	370 / 390	194/247	Показатель должен стремиться к 1,0	0,9	0,8
19	M9	M9 — число беременных, больных сифилисом, получивших адекватное лечение / всего беременных, больных сифилисом	370 / 390	194/247	Показатель должен стремиться к 1,0	0,9	0,8
20	M10	M10 — число детей, рожденных от серопозитивных женщин, обследованных в полном объеме / всего детей, рожденных от серопозитивных женщин	390 / 390	194/247	Показатель должен стремиться к 1,0	1,0	0,8
21	S2	S2 — число больных за год, удовлетворенных качеством медицинской помощи / число больных за год	3551 / 3551	1740 / 1740	Показатель должен стремиться к 1,0	1,0	1,0
22	S3	S3 — (число больных за год — число обоснованных жалоб на качество медицинской помощи) / число больных за год	3551—0 / 3551	1740—0 / 1740	Показатель должен стремиться к 1,0	1,0	1,0
23	S4	S4 — всего врачей, удовлетворенных своей профессиональной деятельностью / всего врачей	300 / 325	170 / 208	Показатель должен стремиться к 1,0	0,9	0,8

Примечания. М — медицинская группа индикаторов качества; S — социальная; Ес — экономическая.

ном использовании различных групп показателей качества: медицинских, социальных и экономических, описывающих как структуру, так процесс и результат оказания медицинской помощи. Фиксирование и ранжирование индикаторов качества по группам: медицинские, социальные и экономические, — и внутригрупповое ранжирование показателей по их приоритетности позволяют разработать единую комплексную унифицированную систему оценки эффективности медицинской помощи больным дерматозами и инфекциями, передаваемыми половым путем.

Для примера приводим расчет интегрального показателя оценки эффективности деятельности КВУ Свердловской области и Пермского края (фактические значения, формула расчета индикаторов качества и их оптимальные значения приведены в табл. 2).

Расчет интегрального показателя оценки эффективности деятельности КВУ Свердловской области:

$$\text{ИП}_{\text{КВУ}} = [K_1(R1M1 + R2M2 + R3M3 + R4M4 + R5M5 + R6M6 + R7M7 + R8M8 + R9M9) + K_2(R21S1 + R22S2 + R23S3 + R24S4) + K_3(R31Ec1 + R31Ec2 + R33Ec3 + R34Ec4 + R35Ec5 + R36Ec6 + R37Ec7 + R38Ec8 + R39Ec9)] / (n_1 + n_2 + n_3) = [3,0(5 \cdot 1,0 + 4 \cdot 1,0 + 4 \cdot 1,0 + 2 \cdot 1,0 + 3 \cdot 1,0 + 3 \cdot 1,0 + 5 \cdot 1,0 + 5 \cdot 0,9 + 5 \cdot 0,9 + 5 \cdot 1,0) + 2,0 \cdot (4 \cdot 1,0 + 3 \cdot 1,0 + 5 \cdot 1,0 + 4 \cdot 0,9) + (3 \cdot 0,5 + 3 \cdot 1,0 + 3 \cdot 1,0 + 5 \cdot 0,9 + 4 \cdot 0,9 + 3 \cdot 0,9 + 2 \cdot 1,0 + 2 \cdot 1,0 + 5 \cdot 0,9)] / 23 = 7,7.$$

Расчет интегрального показателя оценки эффективности деятельности КВУ Пермского края:

$$\text{ИПКВУ} = [3,0(5 \cdot 1,0 + 4 \cdot 0,5 + 4 \cdot 0,5 + 2 \cdot 0,5 + 3 \cdot 0,5 + 3 \cdot 0,5 + 5 \cdot 0,8 + 5 \cdot 0,8 + 5 \cdot 0,8 + 5 \cdot 0,8) + 2,0 \cdot (4 \cdot 1,0 + 3 \cdot 1,0 + 5 \cdot 1,0 + 4 \cdot 0,8) + (3 \cdot 0,6 + 3 \cdot 1,0 + 3 \cdot 1,0 + 5 \cdot 0,7 + 4 \cdot 0,6 + 3 \cdot 0,6 + 2 \cdot 0,5 + 2 \cdot 0,5 + 5 \cdot 0,7)] / 23 = 6$$

По материалам исследования оформлена заявка на патент «Способ оценки эффективности деятельности кожно-венерологического учреждения», приоритетная справка № 2008125823/14 от 24.06.2008 г.

Таким образом, для практического использования предложена методика расчета интегрального показателя оценки деятельности КВУ, основанная на фиксации, сборе и ранжировании 10 ме-

дицинских, 4 социальных и 9 экономических индикаторов качества, отражающих структуру, процесс и результат оказания специализированной медицинской помощи больным дерматозами и инфекциями, передаваемыми половым путем, позволяющая мониторировать и объективизировать сравнительный анализ эффективности различных моделей функционирования КВУ в регионах Российской Федерации.

Литература

1. Путин М.Е. Планирование и повышение эффективности бюджетных медицинских учреждений / М.Е. Путин // Экономика здравоохранения. 2002. № 3. С. 14–19.
2. Кирбасова Н.П. Контроль качества медицинской помощи по результатам экспертной оценки ее критериев / Н.П. Кирбасова, А.Б. Погорелова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005. № 5. С. 16–21.
3. Кубанов А.А. Результаты социологического опроса врачей-дерматовенерологов в различных субъектах Российской Федерации в период модернизации дерматовенерологической помощи населению / А.А. Кубанов, М.А. Иванова // Вестн. дерматол. 2007. № 6. С. 25–27.
4. Кубанова А.А. Новые методы управления качеством в дерматовенерологии / А.А. Кубанова, А.А. Мартынов // Российский конгресс дерматовенерологов. Материалы научных трудов. Том II. 23–26 сентября 2003 г. С. 177.
5. Вялков А.И. Управление качеством в здравоохранении / А.И. Вялков // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2003. № 3. С. 3–11.
6. Стародубов В.И., Флек В.О. Эффективность использования финансовых ресурсов при оказании медицинской помощи населению Российской Федерации / В.И. Стародубов, В.О. Флек // Менеджер здравоохранения, М.: ИД, 2006. 198 с.
7. Кунгуров Н.В. Эпидемиологические и социальные аспекты заболеваемости сифилисом, приоритетные задачи по предотвращению дальнейшего распространения инфекции / Н.В. Кунгуров, М.А. Уфимцева, И.Г. Шакуров и [др.]. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2008. 196 с.
8. Кунгуров Н.В. Дерматовенерология: принципы и методология планирования ресурсного обеспечения с учетом современных задач и лицензионных требований / Н.В. Кунгуров, Н.В. Зильберберг, Н.И. Рогинко и [др.]. Екатеринбург: Изд-во «Чароид», 2008. 295 с.
9. Вялков А.И. Оценка эффективности деятельности учреждений здравоохранения / А.И. Вялков // Главный врач. 2005. № 3. С. 25–33.
10. Духанина И.В. Персонализированная оценка труда медицинского персонала как метод повышения результативности медицинской помощи / И.В. Духанина, М.В. Духанина // Здравоохр. Рос. Федерации. 2006. № 3. С. 35–39.

РОЛЬ И ЗАДАЧИ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ В ОРГАНИЗАЦИИ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

Н.П. МАЛИШЕВСКАЯ, Е.В. БАКУРОВ

Role and objectives of dermatovenerology institutions in the organization of early detection of malignant skin neoplasms

N.P. MALISHEVSKAYA, YE.V. BAKUROV

Об авторах:

Н.П. Малишевская — заведующий научно-организационным отделом ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург, д.м.н.

Е.А. Бакуров — ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», аспирант

Проведен анализ заболеваемости населения Российской Федерации злокачественными новообразованиями кожи за период с 1996 по 2006 гг. Обозначены основные эпидемиологические тенденции, освещено состояние организации раннего выявления (структура заболеваемости по стадиям, одногодичная летальность), представлена динамика показателей смертности. Обсуждаются проблема междисциплинарного взаимодействия специалистов дерматовенерологической и онкологической служб, основные задачи и направления работы дерматовенерологов по проблеме дерматоонкологии; приведены данные об эффективности внедрения организационной технологии по раннему выявлению больных с онкопатологией кожи в Свердловской области.

Ключевые слова: злокачественные новообразования кожи, эпидемиология, организация раннего выявления в дерматовенерологических учреждениях.

The article presents the data collected as a result of the analysis of the incidence rate for skin malignant neoplasms among the population of the Russian Federation for the period from 1996 to 2006. The key epidemiology trends, conditions of the organization of early detection (stage-by-stage structure of incidence, one-year morbidity) and mortality rate dynamics have been disclosed. The problem of inter-disciplinary interaction between experts from the dermatovenerology and oncology services as well as key objectives and lines of activities for dermatovenerologists in the field of dermatooncology are under examination; data on the efficacy of implementing the organizational technology needed for early detection of patients with skin oncological pathologies in the Sverdlovsk region are given.

Key words: malignant skin neoplasms, epidemiology, organization of early detection at dermatovenerology institutions.

Проблема злокачественной патологии кожи становится все более актуальной междисциплинарной проблемой клинической и профилактической медицины в связи с реально существующим и прогнозируемым ростом первично регистрируемой заболеваемости [1—4].

Анализ официальных статистических показателей, характеризующих состояние организации раннего выявления злокачественных новообразований (ЗНО), свидетельствует о том, что наиболее серьезной проблемой онкологической помощи населению является дальнейшее развитие системы ранней диагностики. В соответствии с приказом Минздрава России № 270 от 12.09.97 «О мерах по улучшению организации онкологической помощи населению

Российской Федерации» особо подчеркивается необходимость широкого участия в реализации целевых региональных противораковых программ специалистов неонкологического профиля.

Междисциплинарный характер проблемы онкопатологии кожи требует в повседневной клинической практике постоянного взаимодействия и совместной работы двух специализированных служб — дерматовенерологической и онкологической. Между тем недостаточная информированность врачей дерматовенерологов о состоянии, основных тенденциях, нозологической и стадийной структуре заболеваемости населения ЗНО кожи приводит к снижению их онкологической настроженности, а недостаточный уровень знаний по дерматоонкологии — к многочисленным клиническим, тактическим и организационным ошибкам при оказании больным медицинской помощи.

Цель работы

Анализ современного состояния заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи и организации их раннего выявления. Оценка результатов внедрения организационной технологии взаимодействия дерматовенерологической и онкологической служб по раннему выявлению больных с предопухоловой и злокачественной патологией кожи на модели Свердловской области и Екатеринбурга.

Методы исследования

Проведено сравнительное изучение заболеваемости ЗНО кожи населения Российской Федерации, субъектов Федерации Уральского Федерального округа, в том числе Свердловской области и Екатеринбурга, с 1996 г. по 2006 г. Проанализированы абсолютное число случаев, показатели заболеваемости на 100 000 населения, среднегодовой темп прироста заболеваемости и смертности от ЗНО кожи; распределение больных меланомой кожи (МК) и раком кожи (РК) по стадиям заболевания, дифференцированный по полу возрастной состав, показатели летальности в течение первого года после установления диагноза, удельный вес активно выявленных больных.

Результаты

В структуре общей онкологической заболеваемости населения РФ в 2006 г. ЗНО кожи (МКБ X — С43, С44) заняли второе ранговое место, составив 15,5% среди онкологических заболеваний у лиц женского пола и 10,9% — у лиц мужского пола. Совокупный показатель распространенности ЗНО кожи в 2006 г. составил 1730,9 на 100 000 населения (1,73% от всей российской популяции). В 2006 г. в РФ было выявлено

63 702 новых случая ЗНО кожи, что составило 13,4% от всех вновь зарегистрированных ЗНО, из них 7364 (11,6%) меланомы (С43) и 56 338 (88,4%) других ЗНО кожи (С44). Показатель заболеваемости МК с 1996 г. возрос с 3,8 до 5,2 на 100 000 населения (+43,2%), другими ЗНО кожи — с 28,8 до 39,5 (+34,3%). При этом среднегодовой темп прироста заболеваемости МК составил 3,7%, РК — 3,0%, что соответственно в 2,5 и 2 раза превышает аналогичный показатель (1,5%) по всем новообразованиям в целом (табл. 1). Всего за период 1996—2006 гг. от ЗНО кожи в РФ умерли 47 257 человек. Показатель смертности от всех ЗНО кожи возрос с 2,49 до 3,27 на 100 000 населения (+27,94%). Среднегодовой темп прироста смертности от ЗНО кожи составил 2,49%, значительно превысив аналогичный показатель (0,06%) от всех злокачественных новообразований (С00-97) (табл. 2).

Среди населения Уральского Федерального округа максимальный «грубый» показатель заболеваемости МК в 2006 г. зарегистрирован в Свердловской области (6,56 на 100 000 населения, среди женской популяции он составил 7,94, среди мужской — 4,94; табл. 3). В целом с 1998 г. по 2006 г. прирост показателей заболеваемости меланомой населения Свердловской области в «грубых» показателях составил + 56,2% (с 4,20 до 6,56), в стандартизованных — + 37,4% (с 3,26 до 4,48) и среди женщин был более выражен (соответственно +98,0 и +78,6; табл. 4).

Удельный вес больных МК, выявленных на поздних (III—IV) стадиях опухолевого процесса, в РФ составил 31,3% (1995 г.) и 32,5% (2005 г.), показатель летальности на 1-м году после постановки диагноза — соответственно 16,4 и 14,1% (табл. 5). Удельный вес больных МК, выявленных на профилакти-

Таблица 1

Динамика заболеваемости ЗНО населения Российской Федерации в 1996—2006 гг.

Позологическая форма	Число случаев на 100 000 населения			Среднегодовой темп прироста, %	Прирост с 1996 г. по 2006 г., %
	1996 г.	2001 г.	2006 г.		
Меланома (С43)	3,8	4,6	5,2	+3,7	+43,2
Другие новообразования кожи (С44)	28,2	34,4	39,5	+3,0	+34,3
Все новообразования (С00-97)	286,4	313,9	333,7	+1,5	15,9

Таблица 2

Динамика смертности населения Российской Федерации от ЗНО кожи в 1996—2006 гг.

Локализация	Число случаев на 100 000 населения			Среднегодовой темп прироста, %	Прирост за 1996—2006 г., %
	1996 г.	2001 г.	2006 г.		
ЗНО кожи (МКБ С43, 44)	2,49	3,06	3,27	2,49	27,94
Все новообразования (МКБ С00-97)	197,6	202,8	199,1	0,06*	0,57*

* Различие статистически незначимо.

Таблица 3

Заболееваемость МК (С43) населения Уральского Федерального округа в 2006 г. (число случаев на 100 000 населения)

Субъект Федерации	Все население	Мужчины	Женщины
Курганская обл.	4,51	4,48	4,55
Свердловская обл.	6,56	4,94	7,94
Тюменская обл.	3,21	2,36	4,01
Челябинская обл.	5,45	4,69	6,09
РФ	5,7	4,08	6,10

Таблица 4

Динамика заболеваемости МК населения Свердловской области

	Показатель заболеваемости (число случаев на 100 000 населения)					
	все население		мужчины		женщины	
	«грубый»	стандартизованный	«грубый»	стандартизованный	«грубый»	стандартизованный
1998 г.	4,20	3,26	4,42	3,94	4,01	2,76
2006 г.	6,56	4,48	4,94	3,82	7,94	4,93
Прирост, %	+56,2	+37,4	+11,8	+3,0	+98,0	+78,6

Таблица 5

Основные показатели дерматоонкологической помощи населению РФ в 1995—2005 гг.

ЗНО кожи	Год	Распределение вновь выявленных больных по стадиям заболевания, %*			Летальность на 1-м году после постановки диагноза, %	Индекс накопления контингента
		I—II	III	IV		
		Меланома	1995 г.	62,0		
	2005 г.	63,7	22,5	10,0	14,1	7,7
Другие новообразования кожи (РК)	1995 г.	93,6	3,7	1,4	1,2	7,0
	2005 г.	93,2	3,5	0,7	1,0	6,2

*В ряде случаев стадия заболевания не установлена.

ческих осмотрах в 1995—2005 гг., составил лишь 8—11,5%, больных другими новообразованиями кожи — 13,3—19,9%.

В ФГУ «УрНИИДВиИ» при участии Уральской государственной медицинской академии, Свердловского областного медицинского научно-практического центра «Онкология», Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена была разработана организационная технология междисциплинарного взаимодействия дерматовенерологической и онкологической служб [5]. Определена структура задач каждой из специализированных служб при их равной ответственности за состояние раннего вы-

явления больных со злокачественной патологией кожи в пределах компетенции каждой из указанных служб в условиях постоянного оперативного взаимодействия на основных этапах оказания медицинской помощи данной категории больных.

Основные направления работы дерматовенерологических учреждений по проблеме «Дерматоонкология» условно могут быть разделены на лечебно-диагностическое и организационно-профилактическое.

Лечебно-диагностическими задачами дерматовенерологической службы являются:

- диагностика и лечение доброкачественных новообразований, пороков развития и опухолеподобных поражений кожи и мягких тканей;
- выявление, лечение и диспансерное наблюдение больных с предраковой патологией кожи;

- диагностика и диспансерное наблюдение больных с онкогенетическими кожными синдромами, предрасполагающими к развитию ЗНО кожи;
- клиническая диагностика злокачественных новообразований визуальных локализаций (кожи, губы, генитального тракта), лимфом кожи, саркомы Капоши;
- выявление больных с дерматологической патологией, являющейся маркером висцеральных опухолей (кожными паранеоплазиями) и с метастазами рака в кожу;
- лечение ранних и поздних кожных осложнений лучевой терапии рака кожи, дерматологическая реабилитация больных после лучевой терапии (как профилактика рецидивов).

Диагностическая составляющая совместной работы наиболее объемна по структуре задач для кожно-венерологических учреждений (КВУ), так как первичное обращение большей части пациентов с доброкачественными новообразованиями, предопухолевыми процессами, ранними проявлениями злокачественной патологии кожи (меланомы, плоскоклеточного и базально-клеточного рака), рака губы, паранеопластическими дерматологическими синдромами, сопровождающими развитие рака экстракутантных локализаций, на начальном этапе чаще происходит в медицинские учреждения дерматологического (в том числе косметологического) профиля.

Для реализации первых трех задач необходимо использовать дополнительные возможности КВУ:

- скрининговый метод поверхностной эпидемио-исцентной дерматоскопии для дифференциальной диагностики новообразований кожи при подозрении на меланому;
- биопсию с последующим патоморфологическим исследованием кожи (в сомнительных случаях — с экспертизой гистологических препаратов и/или повторным патоморфологическим исследованием в онкологическом учреждении). При отсутствии гистологической лаборатории в КВУ больных по показаниям следует своевременно направлять в онкологическое учреждение для проведения цитологического исследования или диагностической биопсии, при меланоцитарных новообразованиях — только операционной биопсии [6].

Среди всех ЗНО кожи наибольшее эпидемиологическое значение имеют эпителиальные опухоли кожи — базально-клеточный рак и плоскоклеточный рак кожи, доля которых в структуре заболеваемости ЗНО кожи населения России составляет 85,5—88,0%. Большая часть больных с указанной патологией, а также с меланоцитарными и другими пигментными новообразованиями кожи на первых этапах диагностического маршрута обращаются именно к дерматовенерологам (нередко косметоло-

гам), среди которых реально существует практика удаления новообразований кожи методами криодеструкции, диатермокоагуляции, лазерной абляции без уточнения нозологического диагноза и гистологического исследования. Это влечет за собой использование неадекватных методов деструкции новообразований, их удаление в неадекватных границах, без необходимого дополнительного обследования и последующего диспансерного наблюдения больных. Это приводит к диагностическим ошибкам и, как следствие, к формированию поздних запущенных стадий опухолевого процесса, развитию рецидивов.

Сравнительный анализ показателей, характеризующих состояние организации раннего выявления больных со ЗНО кожи в Екатеринбурге и Свердловской области, где последовательно внедряются технологии по организации раннего выявления больных со ЗНО кожи (в соответствии с вышеуказанными методическими указаниями Минздрава России № 2003/60) и внедрен скрининговый метод дерматоскопической диагностики новообразований кожи, свидетельствует об эффективности данной организационной технологии. А именно: выраженной положительной динамике показателей раннего выявления больных: средний удельный вес больных, выявленных на I—II стадии опухолевого процесса, за два сравниваемых трехлетних периода возрос на 36,7% (с 52,1% в 2000—2003 гг. до 71,2% в 2004—2007 гг.); удельный вес крайне запущенных случаев (IV стадия) снизился (на –33,0%) с 18,2 до 12,2 %; показатель летальности в течение 1 года с момента установления диагноза снизился на 19,2% (с 15,1 до 12,2%).

Заключение

Неблагоприятные тенденции эпидемиологической ситуации по ЗНО кожи в РФ, неудовлетворительные показатели организации их раннего выявления на многих территориях РФ свидетельствуют о необходимости более широкого внедрения рекомендуемых методов организационной технологии, в том числе скринингового диагностического метода дерматоскопии, в повседневную дерматологическую практику, доказавших свою эффективность [1, 7, 8]. Их дальнейшее внедрение будет способствовать:

- принятию дерматовенерологами адекватных тактических решений по выбору диагностического алгоритма и своевременной передаче больных в онкологические учреждения;
- равной ответственности дерматовенерологической и онкологической служб за состояние ранней диагностики злокачественной патологии кожи;
- упорядочению формирования потоков больных на специализированные дерматовенерологические и онкологические приемы;

- обеспечению полного учета (регистрации) всех больных со злокачественной патологией кожи в региональных канцеррегистрах;
- оперативному гарантированному углубленному инструментально-лабораторному обследованию пациентов в соответствии с установленными для онкобольных стандартами;
- анализу и взаимоинформации о диагностических и тактических ошибках с принятием совместных организационных решений;
- более ответственному отношению больных с предраковой патологией к диспансерному наблюдению.

Внедрение дерматоскопии для клинической дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи позволит избежать необоснованно объёмных хирургических вмешательств, которые в большинстве случаев приводят к выраженному косметическому дефекту, а у некоторых больных — к инвалидности.

Вышеизложенное приведёт к повышению качества оказания лечебно-диагностической помощи больным с предраковой и злокачественной патологией кожи, их раннему выявлению и своевременному лечению, что, несомненно, улучшит прогноз заболевания.

Литература

1. Дубенский В.В., Дубенский Вл.В. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. Вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза, диагностики //Вестн. дерматол. 2008. № 6. С. 22—40.
2. Малишевская Н.П. Злокачественные новообразования кожи на Среднем Урале (эпидемиология, влияние экологических факторов, предопухольный фон, организация раннего выявления): Автореф. дис. ...д-ра. мед. наук. М., 1999. 50 с.
3. Молочков В.А., Шумский В.И. Дерматоонкология: проблемы и перспективы /Альманах клинической медицины. Т. IX. Проллиферативные заболевания кожи /Под общ. ред. В.И. Шумского. М.: МОНИКИ, 2006. С. 13—20.
4. Ахполов Т.М., Хутиев Ц.С., Хутиева Н.Ц. Состояние онкодерматологической помощи при злокачественных новообразованиях кожи в Республике Северная Осетия-Алания в 1991—2005 гг. //Вестн. дерматол. 2007. С. 33—36.
5. Организационная технология взаимодействия кожно-венерологической и онкологической служб по оказанию специализированной помощи больным с предопухольной и злокачественной патологией кожи /Методические указания Минздрава Российской Федерации № 2003/60. М., 2003. 23 с.
6. Молочков В.А., Багапш Л.С. Меланоцитарные невусы. Новые подходы к тактике врача //Росс. журн. кожн. и венерич. болезней. 2008. № 4. С. 35—41.
7. Сергеев Ю.В., Иванов О.Л., Сергеев В.Ю., Черкасова М.В. Цифровая видеодерматоскопия: новые подходы к диагностике, лечению и профилактике заболеваний кожи //Росс. журн. кожн. и венерич. болезней. 2004. № 1. С. 23—28.
8. Соколова А.В. Клиническая дифференциальная диагностика меланоцитарных невусов с применением метода поверхностной дерматоскопии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2003. 25 с.

ISO 9001:2000



ISO 13485:2003

ЗАО “ЭКОлаб” — единственный производитель в России всей линейки препаратов для диагностики сифилиса

142530, Российская Федерация, Московская область, г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1,
тел./факс: +7 (495) 504-7723, 287-4448, 287-4449, +7 (49643) 3-23-11, 3-30-85, 3-30-93, e-mail: ekolab-sbytl@mail.ru, www.ekolab.ru

<p>▶▶▶ “ИФА-антипаллидум-скрин” <i>Двухстадийный вариант.</i></p> <p>▶▶▶ “ИФА-антипаллидум-одностадийный” <i>Одностадийный вариант. ИФТС для выявления суммарных антител (IgA+IgM+IgG).</i></p> <p>▶▶▶ “ВЛК-Антипаллидум” <i>Внутрилабораторный контроль</i></p> <p>▶▶▶ “ИФА-антипаллидум-IgG” <i>ИФТС для выявления антител класса G к <i>Treponema pallidum</i>.</i></p> <p>▶▶▶ “ИФА-антипаллидум-IgM” <i>ИФТС для выявления антител класса M к <i>Treponema pallidum</i>.</i></p>	<p>▶▶▶ “Сифилис-RPR-тест” <i>Набор реагентов для выявления антител к кардиолипину антигену.</i></p> <p>▶▶▶ “Сифилис-РПГА-тест” <i>Диагностикум для определения антител в РПГА.</i></p> <p>▶▶▶ “Лайн-Блот Сифилис” <i>Набор для выявления и подтверждения наличия антител.</i></p> <p>▶▶▶ “Сифилис-АгКЛ-РСК” <i>Антиген кардиолипинный для РСК.</i></p> <p>▶▶▶ “Сифилис-АгКЛ-РМП” <i>Антиген кардиолипинный для РМП.</i></p>	<p>▶▶▶ “VDRL-тест” <i>Набор для экспрессного выявления титра реактивов в сыворотке крови и СМЖ методом флоккуляции.</i></p> <p>▶▶▶ “Кровь баранья консервированная для РСК”</p> <p>▶▶▶ “Комплемент сухой”</p> <p>▶▶▶ “Сыворотка диагностическая гемолитическая для РСК”</p> <p>▶▶▶ “Сыворотки контрольные для диагностики сифилиса кроличьи (РМП, РСК) и человеческие (РМП, ИФА, РПГА, РИФ, RPR, Лайн-Блот)”</p>
--	---	--



ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СИФИЛИСА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Experience of organizing a quality control system for the serological diagnostics of syphilis in the russian federation

A.A. KUBANOVOY, N.V. FRIGO, S.V. ROTANOVA, A.A. KUBANOVA, I.N. LESNOY

Об авторах:

А.А. Кубанова — директор ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, академик РАМН, д.м.н., профессор
Н.В. Фриго — главный научный сотрудник директор ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» г. Москва, д.м.н.
С.В. Ротанов — ведущий научный сотрудник ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» г. Москва, к.м.н.
А.А. Кубанов — заместитель директора по научной работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» г. Москва, д.м.н.
И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-клинической работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» г. Москва, к.м.н.

В целях повышения качества лабораторных исследований, применяемых при диагностике инфекций, передаваемых половым путем, и, в частности сифилитической инфекции, в рамках федеральных целевых программ по борьбе с заболеваниями социального характера (2002—2006 годы и 2007—2011 годы), в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» была разработана комплексная Система контроля качества серологических исследований, направленных на диагностику сифилиса, включающая: разработку адекватных контрольных материалов и стандартных операционных процедур по выполнению регламентированных серологических методов исследования на сифилис; стандартных требований к организации работы лабораторий; проведение мероприятий внутрилабораторного и внешнего контроля качества, организационных мероприятий по оказанию помощи лабораториям, допускающим ошибки при выполнении исследований.

Показана высокая эффективность практического применения разработанной Системы контроля качества серодиагностики сифилиса. Вся совокупность проведенных мероприятий позволила улучшить качество серологической диагностики сифилиса в серологических лабораториях специализированных дерматовенерологических учреждений субъектов Российской Федерации, что способствовало снижению уровня заболеваемости сифилисом.

Ключевые слова: контроль качества, серологические исследования, сифилитическая инфекция.

To improve the quality of laboratory tests applied for the diagnostics of sexually transmitted infections and, in particular, syphilis, FGU GNTsD Rosmedtekhologii (State Research Center for Dermatology and Venereology of the Federal Agency for High-Tech-nology Medical Aid) elaborated a comprehensive quality control system for serological examinations aimed at the diagnostics of syphilis as a part of the Federal Target-Oriented Programs aimed at fighting against social diseases (2002-2006 and 2007-2011). The quality control system includes: developing adequate control materials and standard operational procedures to implement the regulated serological methods for the syphilis investigation; elaborating standard requirements for the organization of works in laboratories; taking measures aimed at the intra-laboratory and external quality control; taking measures to render assistance to the laboratories making mistakes in the course of tests.

High efficacy of the practical application of the developed quality control system for serological syphilis diagnostics has been demonstrated. The body of measures taken improved the quality of serological syphilis diagnostics by serology laboratories from specialized dermatovenerology institutions in subjects of the Russian Federation, which contributed to the reduction of the syphilis incidence rate.

Key words: quality control, serological tests, syphilitic infection.

В течение последних 40 лет наиболее высокий уровень заболеваемости сифилисом отмечался в середине 90-х годов XX века, превышавший прежний, доэпидемический уровень, почти в 200 раз. В настоящее время наблюдается тенденция к снижению заболеваемости, однако в последние годы темпы ее снижения заметно замедлились.

Следует отметить, что наряду со снижением общего уровня заболеваемости сифилисом продолжает регистрироваться ряд неблагоприятных тенденций, в частности, увеличение числа регистрируемых поздних форм инфекции (нейросифилиса, висцерального сифилиса) на фоне уменьшения удельного веса ранних форм (первичного, вторичного) сифилиса [1]. Наблюдается высокий уровень заболеваемости сифилисом среди детей и подростков; остается высокой заболеваемость врожденной сифилитической инфекцией; отмечается увеличение заболеваемости сифилисом

среди беременных; регистрируется резкий рост заболеваемости сифилисом среди заключенных и осужденных, значительно превышающий показатель заболеваемости среди гражданского населения [2].

Определяющую роль в предупреждении распространения сифилиса играет лабораторная (и прежде всего серологическая) диагностика, которая позволяет своевременно выявлять заболевание и препятствует развитию поздних форм инфекции. При этом одной из приоритетных задач по предупреждению распространения сифилитической инфекции на территории Российской Федерации является проведение качественной лабораторной диагностики и разработка Системы контроля качества работы лабораторий, занимающихся диагностикой сифилиса.

Контроль качества является обязательным условием надежной аналитической работы лабораторий по диагностике инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Внешний контроль качества (ВКК) направлен на выявление систематических ошибок лабораторных методов и обеспечение единства измерений показателей, получаемых в результате проведения лабораторных исследований на территории страны. Внутрिलाбораторный контроль качества (ВЛКК) предназначен для поддержания стабильности аналитической системы, выявления и устранения недопустимых случайных и систематических погрешностей. Наличие системы внутрिलाбораторного контроля качества в учреждении учитывается при аккредитации и лицензировании лабораторий.

Конечная цель внешней оценки качества лабораторной диагностики ИППП в национальных масштабах заключается в повышении качества медицинского обслуживания населения страны путем улучшения работы диагностических лабораторий. В ходе достижения этой цели при реализации программ внешней оценки качества в разных странах сложились два разных подхода:

1. Улучшение качества работы лабораторий путем разработки методических материалов по осуществлению внешнего и внутрिलाбораторного контроля качества диагностики ИППП, обеспечения обучения и подготовки персонала, консультативной помощи менее оснащенным лабораториям и лабораториям, систематически допускающим ошибки при выполнении исследований.

2. Применение административных санкций в отношении лабораторий, в которых постановка лабораторной работы является неудовлетворительной.

Большинство зарубежных стран предпочитают первый из вышеуказанных подходов. Так, в странах Европы используют результаты внешней оценки качества в целях получения статистических данных, в образовательных целях, для выявления наиболее эффективных методов, которые применяют в лабораториях, отслеживания основных тенденций развития определенных видов диагностики.

Диагностическая лаборатория, показавшая неудовлетворительный уровень исследований, получает информацию о существенных отклонениях в результатах ее исследований по сравнению со среднестатистическими результатами, полученными в ходе исследования нескольких лабораторий. Никаких административных мер в связи с нарушением качества диагностики не предпринимается, и только от самой лаборатории зависит принятие активных действий по повышению качества исследований.

В целом в ходе такой программы внешней оценки качества, в результате получения анализа и обмена информацией создаются предпосылки для повышения сопоставимости результатов исследований, выполняемых в разных лабораториях.

Другие страны, например США и Германия, ставят главной задачей внешней оценки качества контроль работы лабораторий в масштабах государства. В результате анализа полученной информации осуществляют государственный контроль работы диагностической лаборатории путем разрешения или запрещения выполнения того или иного способа исследования в этой лаборатории.

Большинство стран применяют национальные стандарты внешней оценки качества для общих клинико-биохимических и гематологических исследований. Только в единичных странах (например в Бельгии) в программы внешней оценки качества включены тесты на сифилис.

Однако новые подходы к осуществлению контроля качества работы лабораторий продолжают постоянно разрабатываться и внедряться. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения такие разработки поощряются и поддерживаются правительственными организациями или профессиональными обществами, по заказу которых работы осуществляют ученые и эксперты.

Важно отметить, что цельной системы или программы по внешней и внутрिलाбораторной оценке качества лабораторных исследований на сифилис не имеется ни у одной из стран.

Функционирующая в России с 1995 года Федеральная система внешней оценки качества, наряду с несомненными достоинствами (осуществление на периодической основе мероприятий внешней оценки качества в большом числе лабораторий), имеет ряд существенных недостатков, не позволяющих обеспечить стабилизацию заболеваемости ИППП, и в частности сифилиса. ФСВОК до настоящего времени использовала для мероприятий внешней оценки качества контрольные материалы, не разрешенные к медицинскому применению, при проведении циклов внешнего контроля качества ограничивалась лишь констатацией выявленных нарушений лабораторной диагностики ИППП, не оказывая методической помощи лабораториям, допустившим ошибки диагностики, и не давая реко-

мендаций по улучшению качества работы лабораторий; деятельность ФСВОК не распространялась на разработку мероприятий по осуществлению внутрилабораторного контроля качества работы лабораторий [3, 4].

Таким образом, с целью повышения качества диагностики ИППП, и в частности сифилиса, лабораторными методами в современных условиях необходим переход от внешней оценки качества, осуществляемой Федеральной системой внешней оценки качества, до задач Государственного внешнего контроля качества, проводимого на регулярной основе.

При разработке современной Системы контроля качества лабораторной диагностики необходимо определить ее составные элементы; при этом основными вопросами, подлежащими решению, являются следующие: что следует контролировать, чем контролировать и кто подлежит контролю.

Согласно современным представлениям контролю должны подлежать современные методы диагностики и качество их выполнения. Контроль должен проводиться с использованием адекватных контрольных материалов. Контролю подлежат лаборатории, выполняющие данный вид исследования, организация работы в которых отвечает современным требованиям [5].

Среди методов исследования, подлежащих контролю, следует выбрать те, которые обладают высокой чувствительностью и специфичностью; адекватностью стадии, форме сифилиса и превалентности инфекции в популяции; возможностью получения объективных результатов и их прогнозирования; возможностью автоматизации; методы должны выполняться стандартным способом [6].

При анкетном опросе серологических лабораторий дерматовенерологических учреждений Российской Федерации, который проводился Государ-

ственным научным центром дерматовенерологии в 2007 году (таблица 1), было установлено, что диагностические исследования методом темнопольной микроскопии выполняют 81,9% лабораторий Российской Федерации, диагностику нетрепонемными тестами — такими, как реакция микропреципитация (РМП) и тест быстрых плазменных реагинов (RPR) соответственно 98,3 и 23% лабораторий; диагностику трепонемными методами выполняют: методом РПГА (реакция пассивной гемагглютинации) — 88,5%; ИФА (иммуноферментный анализ) — 100%; РИФ (реакция иммунофлюоресценции) — 70,5%, РИБТ (реакция иммобилизации бледных трепонем) — 16,4%; методом иммуноблоттинга — 6,6% [7].

Особо следует отметить, что 90,2% лабораторий указали на использование для диагностики сифилиса реакции связывания комплемента, именуемой также реакцией Вассермана. Данная реакция, предложенная в 1906 году Вассерманом, Нейссером и Бруком, в свое время сыграла свою положительную роль, т. к. способствовала установлению диагноза сифилиса, определяла необходимость проведения лечения и устанавливала его эффективность, однако этот метод — длительно выполняемый, субъективно интерпретируемый и не подлежащий стандартизации и автоматизации, следует признать морально устаревшим.

Оптимальными современными методами лабораторной диагностики сифилиса, подлежащими контролю в Российской Федерации, на настоящий момент следует признать: нетрепонемные тесты — РМП и RPR; трепонемные тесты — ИФА и РПГА, а также РИФ (при использовании наборов реагентов промышленного производства).

Контрольные материалы (КМ), применяемые при осуществлении контроля качества диагностики,

Таблица 1

Использование методов серологической диагностики сифилиса в ДВУ субъектов Российской Федерации

Метод исследования	Количество серологических лабораторий, применяющих метод диагностики сифилиса							
	Центральный ФО	Северо-Западный ФО	Приволжский ФО	Южный ФО	Сибирский ФО	Уральский ФО	Дальневосточный ФО	Российская Федерация
ТМП	100%	83%	77%	67%	77%	60%	100%	81,9%
РМП	100%	100%	92%	100%	100%	100%	100%	98,3%
RPR	11%	17%	23%	50%	31%	0%	22%	23,0%
РСК	89%	83%	92%	83%	100%	80%	89%	90,2%
РПГА	100%	100%	92%	83%	92%	100%	56%	88,5%
ИФА	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
РИФ	100%	100%	85%	50%	54%	60%	44%	70,5%
РИТ	22%	17%	15%	0%	8%	40%	22%	16,4%
WB	11%	0%	8%	17%	0%	0%	11%	6,6%

должны отвечать следующим требованиям: быть простыми в использовании, гомогенными, иметь длительный срок годности, быть стабильными при хранении; в качестве основы должен быть использован материал человеческой природы; КМ должны содержать клинически значимые уровни концентрации определяемого аналита [8, 9].

К контролируемым лабораториям с современных позиций также должны предъявляться определенные требования. Обеспечение необходимого уровня качества лабораторных исследований должно быть основано на соблюдении в лабораториях признанных международным сообществом Правил надлежащей лабораторной практики (GLP — Good Laboratory Practice) [10, 11]. Правила включают несколько основных блоков рекомендаций по организации работы лабораторий, наиболее значимыми из которых являются: контроль правильности получения и хранения образцов биоматериала, контроль работы оборудования (валидация, метрологический контроль), контроль выполнения методов лабораторной диагностики, правильности хранения и пригодности реагентов, своевременности предоставления результатов исследований, проведение в лаборатории ВЛКК исследований с использованием КМ, разрешенных к использованию, организация оперативного взаимодействия с другими подразделениями, наличие системы оценки профессионализма персонала, проведение внутривлабораторного аудита, ведение качественного документооборота. Следование Правилам надлежащей лабораторной практики в конечном итоге предполагает осуществление сертификации лабораторий по системе стандартов международных стандартов ISO — таких, как ISO 9001, ISO 15189.

К сожалению, пока лишь единичные лаборатории в Российской Федерации, осуществляющие серологическую диагностику сифилиса, организуют свою работу в соответствии с требованиями GLP. Препятствием этому является низкий уровень материально-технической оснащенности, низкий уровень квалификации сотрудников лабораторий, недостаточная укомплектованность кадрами.

Анкетирование серологических лабораторий, проведенное в 2007 году, позволило констатировать, что в 34,8% ДВУ субъектов Российской Федерации учреждений в распоряжение серологических лабораторий не предоставлялся необходимый комплекс помещений для проведения отдельных видов работ.

Анкетирование показало, что лишь 8% серологических лабораторий Российской Федерации имели все виды оборудования, необходимого для выполнения серологических исследований на сифилис на современном уровне.

Лаборатории были в недостаточной степени укомплектованы необходимым персоналом. Коэффициент укомплектованности лабораторий вра-

чами составил 0,78, лаборантами — 0,73. В 8 лабораториях отсутствовали аттестованные (с категориями) специалисты с высшим образованием, в 15 лабораториях — аттестованные специалисты со средним образованием.

Результаты анкетирования лабораторий показали неполный (88% лабораторий) охват лабораторий мероприятиями Федеральной программы внешней оценки качества (ФСВОК).

В связи с высоким уровнем заболеваемости сифилисом и отсутствием адекватной современным требованиям системы контроля качества лабораторной диагностики сифилиса разработка Системы контроля качества лабораторной диагностики сифилиса явилась одной из важнейших задач федеральных целевых программ по борьбе с заболеваниями социального характера (2002—2006 годы и 2007—2011 годы), в состав которых были включены подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» [12, 13].

В мероприятиях разрабатываемой Системы контроля качества серологической диагностики сифилиса приняли участие лаборатории трех уровней: Центральная (контролирующая) лаборатория ГНЦД (Москва), крупные экспертные (межтерриториальные) лаборатории лечебно-профилактических учреждений дерматовенерологического (ДВУ) профиля федеральных округов Российской Федерации, серологические лаборатории ДВУ регионов Российской Федерации. Среди лабораторий — участников циклов ВЛКК были представители всех 7 федеральных округов России. В 2009 году в мероприятиях внешнего контроля качества серологической диагностики сифилиса приняли участие также лаборатории ряда непрофильных учреждений: станций переливания крови, центральных районных и городских больниц, иммунологические лаборатории. В общей сложности в мероприятиях, проводившихся ГНЦД в 2004—2009 годах, приняли участие от 30 до 154 лабораторий.

В связи с тем, что в процессе изучения состояния лабораторной диагностики сифилитической инфекции в ДВУ субъектов Российской Федерации были выявлены неудовлетворительные показатели условий организации работы серологических лабораторий и их недостаточное оснащение необходимым лабораторным оборудованием, а также негативные тенденции, связанные с уровнем подготовки специалистов клинической лабораторной диагностики, стала очевидной необходимость в разработке стандартизованных требований к организации этих лабораторий как инструмента, обеспечивающего создание материально-технической и кадровой основы для качественного осуществления серологических исследований на сифилис.

Разработанные в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» «Стандартные требования к организации деятель-

ности лабораторий, осуществляющих диагностику ИППП» включали разделы, в которых были изложены требования к организации лабораторных исследований, направленных на диагностику сифилитической инфекции:

- требования к организации лабораторных исследований (включают действующие нормативные документы по получению разрешительных лицензий на проведение соответствующих видов медицинской деятельности);
- требования к помещениям лабораторий и соблюдению условий проведения работ, связанных с возбудителями инфекционных заболеваний III—IV групп патогенности (содержат правила работ с патологическими биологическими агентами, указание на регламентированный набор помещений и разделение помещений лаборатории на функциональные зоны безопасности);
- требования к оборудованию лабораторий (содержат таблицу оснащённости лабораторий в соответствии с рекомендациями приказов МЗ СССР № 86 от 27.02.63 г.; № 380 от 16.04.75 г.; приказов МЗ РФ № 286 от 07.12.93 г.; № 80 от 25.12.97 г.; № 753 от 01.12.05 г.);
- требования к персоналу лабораторий (основание штата сотрудников с учетом выполняемого лабораторией объема работ и потребностей в конкретных видах лабораторных исследований на основании утвержденных норм расходования времени: приказы МЗ РФ № 380 от 25.12.97 г.; № 87 от 26.03.01 г.);
- требования по ведению необходимой лабораторной документации (содержат перечень журналов и учетных форм, рекомендуемых для использования в клиничко-диагностических лабораториях дерматовенерологических учреждений).

Разработка стандартных требований к ресурсному обеспечению и организации работы серологических лабораторий была направлена на обеспечение наиболее оптимальных условий деятельности этих лабораторий в ДВУ субъектов Российской Федерации, улучшение условий их материально-технического обеспечения, формирования штата специалистов в соответствии с целями и задачами функционирования лабораторий, а также на обеспечение в каждом лабораторном подразделении качественного документооборота.

Разработанные в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» «Стандартные требования к организации деятельности лабораторий, осуществляющих диагностику ИППП», были изданы в виде брошюр. Все печатные материалы были предоставлены в распоряжение руководителей ДВУ субъектов Российской Федерации.

В целях проведения мероприятий контроля качества серологической диагностики сифилиса

стандартными методами в ходе выполнения Федеральной целевой программы были разработаны стандартные операционные процедуры (СОП) по выполнению методов лабораторной диагностики сифилиса, подлежащих контролю. Стандартные операционные процедуры подробно описывали все этапы лабораторной диагностики: правила забора крови и ее транспортировки в лабораторию (преаналитический этап диагностики); правила выполнения исследований (аналитический этап); правила интерпретации результатов (постаналитический этап); методологию проведения внешнего и внутрилабораторного контроля качества (рисунок 1).

Стандартные операционные процедуры были изданы в виде сборников и направлены в серологические лаборатории кожно-венерологических диспансеров, которые участвовали в мероприятиях Федеральной целевой программы, а также помещены на сайте ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (<http://www.cnikvi.ru>).

В ходе выполнения мероприятий Программы была разработана экспертная панель контрольных материалов для серодиагностики сифилиса «ЭП Сифилис», разрешенная к медицинскому применению в Российской Федерации. Панель представлена жидкими образцами, приготовленными на основе сыворотки крови человека, включает 2 образца, содержащих антитела к бледной трепонеме (1 — с высоким уровнем антител и 1 — с низким уровнем антител), и 2 образца, не содержащих антител к возбудителю сифилиса (рисунок 2).

Контрольные материалы в перешифрованном виде рассылались по почте в лаборатории, участвовавшие в выполнении мероприятий Программы. В контролируемых лабораториях контрольные материалы тестировались в серологических реакциях на сифилис — РМП, RPR, ИФА, РПГА, РИФ (не менее



Рис. 1. Сборники СОП, разработанных в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» с целью стандартизации лабораторных исследований, применяемых при диагностике сифилитической инфекции



Рис. 2. Изделие медицинского назначения «Экспертная панель контрольных сывороток для серодиагностики сифилиса «ЭП Сифилис»

чем в трех реакциях). В установленные сроки протоколы с результатами тестирования доставлялись в ГНЦД и проводился их анализ. Результат тестирования оценивался по формальным и неформальным (существенным) признакам. Результат ВКК_{сифилис} признавался неудовлетворительным по формальным признакам, если исследование проводилось в неуставленные сроки (дольше 7 дней с момента получения КМ в лаборатории) и если исследование КМ проводилось менее чем в трех серологических реакциях из числа регламентированных тестов на сифилис, рекомендованных для проведения ВКК_{сифилис} (РМП, RPR, ИФА, РПГА, РИФ). Результат признавался неудовлетворительным по существенным (неформальным) признакам при несовпадении результатов исследования контрольных материалов в контролируемой и контролирующей лаборатории.

По итогам проведения циклов внешнего контроля качества серологической диагностики сифилиса, проведенным в лабораториях под руководством ГНЦД в 2004 — 2009 годы (таблица 2), число неудовлетворительных результатов тестирования составило: по нетрепонемным тестам (РМП) — от 27,3 до 10,9%; по трепонемным: в РПГА — от 9,3 до 1,1%; в ИФА — от 15,4 до 0,8%; в РИФ — от 21,7 до 0,9%. Наиболее значимые различия были выявлены при

исследовании контрольных материалов с низким содержанием антител (слабоположительных).

Наибольшее число неудовлетворительных результатов НТТ было получено из лабораторий Приволжского (в РМП — 34—40%, в RPR — 8,3—20%), Сибирского (в РМП — 25—47%, в RPR — 25—50%), Северо-Западного (в РМП — 11,1—25%, в RPR — 16,7—25%) и Южного (в РМП — 13—32%, в RPR — 12,5—25%) федеральных округов (ФО) Российской Федерации.

Наибольшее число неудовлетворительных результатов ТТ было получено — в РПГА: из лабораторий Уральского (5,0—16,7%), Сибирского (9,6—14,3%) и Дальневосточного (12,5—16,9%) федеральных округов Российской Федерации; в ИФА: из лабораторий Приволжского, Уральского и Сибирского (по 25%) ФО; в ИФА: из лабораторий Центрального (1,6—4,2%) и Северо-Западного (4,2%) ФО; в РИФ: из лабораторий Сибирского (25%), Дальневосточного (12,5%) и Приволжского (11,4%) ФО.

Результаты ВКК_{сифилис} были доведены до сведения руководителей дерматовенерологических учреждений субъектов Российской Федерации на IX (г. Екатеринбург) и X (г. Москва) всероссийских конференциях дерматовенерологов, II Конгрессе дерматовенерологов (г. Санкт-Петербург), X Всероссийском съезде дерматовенерологов (г. Москва).

При получении неудовлетворительных результатов контроля сотрудники ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» осуществляли методическую помощь контролируемым лабораториям с целью устранения выявленных недостатков путем:

- обучения сотрудников лабораторий на местах и в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», а также проведения обучающих семинаров в региональных лабораториях и в ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» в период проведения съездов и конференций, организуемых ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий»;
- рассылки методических материалов по стандартным способам осуществления серологических исследований и правилам осуществления внутрилабораторного и внешнего контроля качества;

Таблица 2

Количество неудовлетворительных результатов серологических тестов при исследовании КМ в циклах ВКК_{сифилис} в 2004—2009 годах

Годы	Виды серологических реакций				
	РМП	RPR	РПГА	ИФА	РИФ
2004 год	22,6	0	8,4	15,4	21,7
2005 год	27,3	11,4	9,3	1,8	10,1
2006 год	26,9	21,2	2,8	0,8	2,0
2007 год	20,8	7,1	1,1	0,9	2,3
2008 год	12,3	5,5	4,8	1,4	3,2
2009 год	10,9	10,9	1,2	1,4	0,9

- информационного обеспечения дерматовенерологических учреждений субъектов Российской Федерации материалами, размещенными на сайте ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий».

Кроме этого, в рамках выполнения мероприятий Федеральной целевой программы осуществлены поставки в лаборатории оборудования, необходимого для постановки серологических реакций, в частности ИФА.

Внедрение и практическое использование в серологических лабораториях ДВУ субъектов Российской Федерации мероприятий ВлКК, в том числе СОП по методам лабораторных исследований, стандартных требований к лабораториям и контрольных материалов, проведения обучающих мероприятий позволило на этапе 2005—2009 годов обеспечить существенное улучшение качества серологической диагностики сифилиса.

Количество лабораторий, принимавших участие в контрольных циклах серодиагностики сифилиса, за этот период времени увеличилось с 31 (в 2004 году) до 122 лабораторий (рост в 3,9 раза).

Отмечено уменьшение количества неудовлетворительных результатов ВКК. В нетрепонемных тестах (РМП и RPR) к 2009 г. количество неудовлетворительных результатов внешнего контроля качества уменьшилось с 22,6—27,3% (2004—2005 гг.) до уровня 10,9% (рис. 3).

При проведении циклов ВКК_{сифилис} в целом по Российской Федерации к 2009 году достигнуто снижение количества ошибок в трепонемных тестах: в ИФА с 15,4—1,8% в 2004—2005 гг.

до уровня 1,4%, в РИФ — с 21,7—10,1% в 2004—2005 гг. до 0,9%, в РПГА — с 8,4—9,3% в 2004—2005 гг. до 1,2% (рис. 4).

Улучшение качества серологических исследований было также отмечено в федеральных округах Российской Федерации.

Таким образом, в результате выполнения мероприятий Федеральной целевой программы по организации Системы контроля качества серологической диагностики сифилиса в Российской Федерации:

- разработана Система контроля качества серологической диагностики сифилиса, объединяющая два вида контроля (внутрилабораторный и внешний) и отвечающая современным требованиям;
- впервые разработаны и прошли регистрацию в установленном порядке контрольные материалы;
- в практическую работу лабораторий внедрены стандартные операционные процедуры, что позволило стандартизовать выполнение серологических тестов на сифилис;
- проведены циклы внешнего контроля качества (2004—2009 гг.), позволившие установить правильность выполнения исследований лабораториями и выявить характер и частоту ошибок диагностики;
- проведены обучающие мероприятия, позволившие улучшить качество серологических исследований в лабораториях, показавших неудовлетворительные результаты.

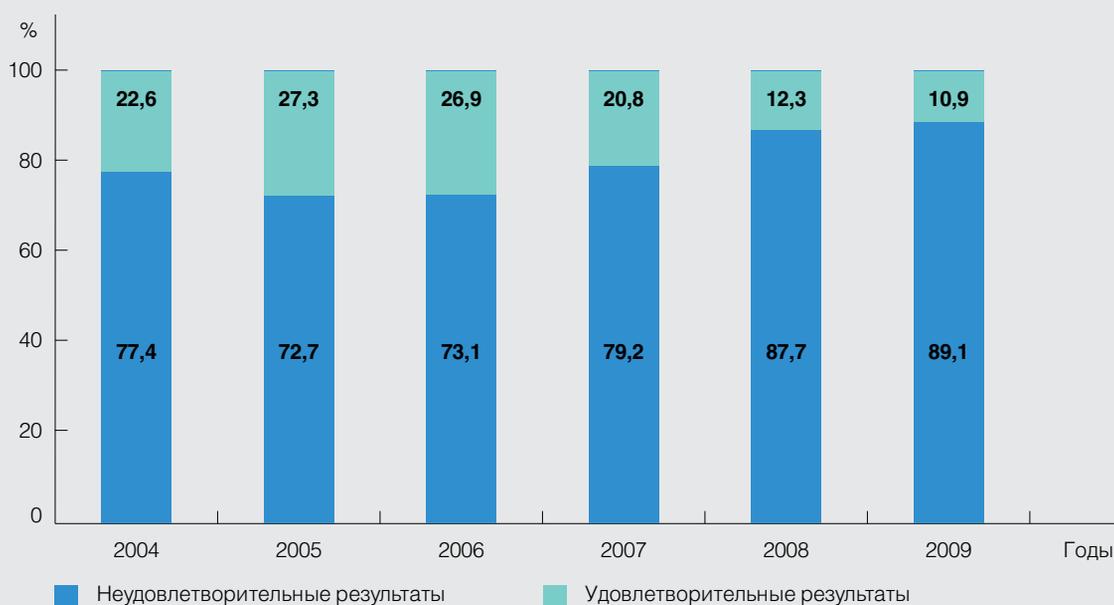


Рис. 3. Соотношение удовлетворительных и неудовлетворительных результатов ВКК, полученных в РМП (Российская Федерация в целом)

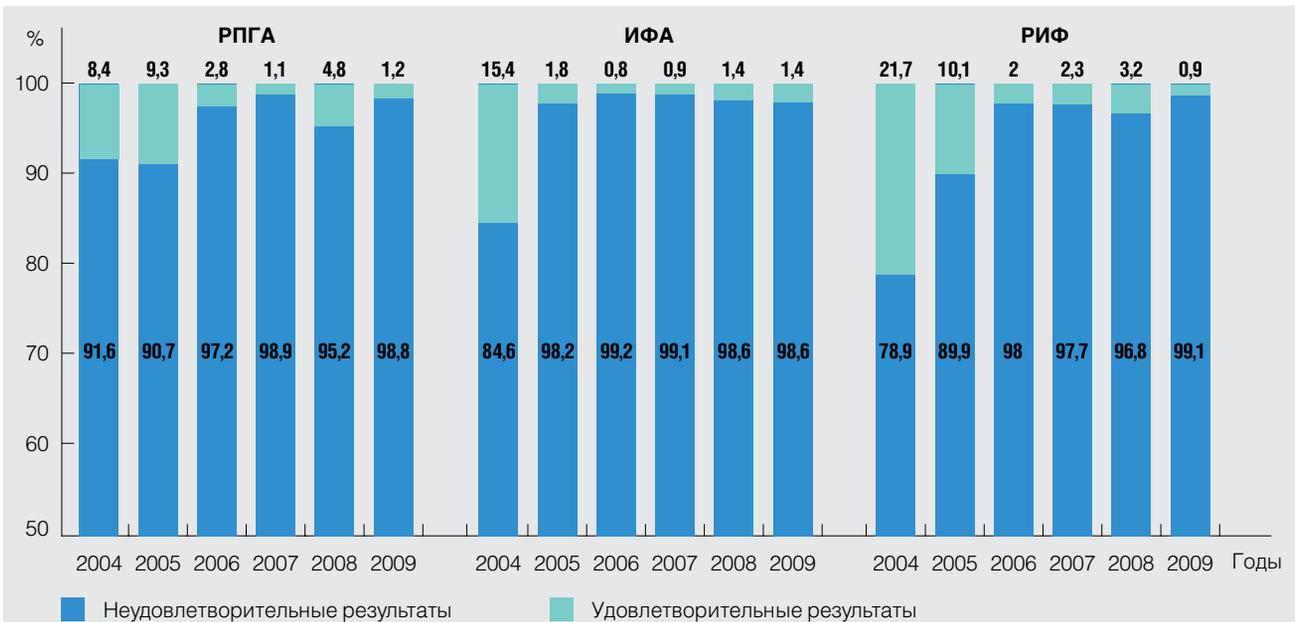


Рис. 4. Соотношение удовлетворительных и неудовлетворительных результатов ВКК, полученных в ТТ (Российская Федерация в целом)

Проведенными исследованиями показана высокая эффективность практического применения разработанной Системы контроля качества серодиагностики сифилиса. Вся совокупность проведенных мероприятий позволила улучшить качество серологической диагностики сифилиса в серологических лабораториях специализированных дерматовенерологических учреждений субъектов Российской Федерации, что способствовало снижению уровня заболеваемости сифилисом.

Литература

1. Ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений. Заболеваемость за 2005—2006 годы: Статистические материалы. — М.: ФГУ «ЦНИКВИ Росздрава», 2007. 116 с.
2. Кубанова А.А. Дерматовенерология в России. Реальность и перспективы. / А.А. Кубанова, Л.И. Тихонова // Вестник дерматологии и венерологии. — 2004. № 2. С. 411.
3. Кубанова А.А. Система внешнего и внутреннего контроля качества лабораторной диагностики заболеваний, передаваемых половым путем, в Российской Федерации (основные положения). / А.А. Кубанова, Н.В. Фриго, С.В. Ротанов и др. // М.: ФГУ «ЦНИКВИ Росздрава». 2006. 40 с.
4. Кишкун А.А. Достоинства и недостатки Федеральной системы внешней оценки качества лабораторных исследований. / А.А. Кишкун, В.П. Миколаускас // Справочник заведующего КДЛ. 2006. № 9. С. 7—12.
5. Основы статистики и методы ведения внутрилабораторного контроля качества. Руководство для врача клинической лаборатор-

- ной диагностики. Часть 2. Методические рекомендации № 27. Правительство Москвы, Комитет здравоохранения. — М., 2002 г.
6. Е.Н. Гаранина. Качество лабораторного анализа. Под ред. В.В. Миншикова. Изд-во «Лабинформ». — М., 1997 г.
7. Фриго Н.В. Лабораторная диагностика ИППП в Российской Федерации. Результаты национального исследования. / Н.В. Фриго, С.В. Ротанов, И.Н. Лесная, О.А. Полетаева, С.А. Полевщикова // Вестн. дерматол. и венерол. 2008. № 5. С. 33—41.
8. WHO. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards // WHO Technical Report Series. 2004. 89 p.
9. Ricós C. Commutability and traceability: their repercussions on analytical bias and inaccuracy / C. Ricós, R. Juvany, M. Simón et al. // Clin. Chim. Acta. 1999. Vol. 280, №. 1—2. P. 135—145.
10. WHO/EURO/ECCLS On good practice in clinical laboratories. // Clinical Chemistry, Guidelines. WHO/EURO; Copenhagen, 1991.
11. Good Laboratory Practice for nonclinical laboratory studies (FDA, 21 CFR Part 58, Dec 22, 1978) // 67 FR 9585, Mar. 4, 2002.
12. Подпрограмма «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2006 годы)». — Утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 13 ноября 2001 года № 790 // Собрание законодательства РФ, 03.12.2007, № 49, ст. 4620 (<http://www.cnikvi.ru/files/fcb1.doc>).
13. Подпрограмма «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 годы)». — Утв. Постановлением Правительства Российской Федерации от 10 мая 2007 года № 280 // Собрание законодательства РФ, 21.05.2007. № 21. Ст. 2506.

АКТИВИРОВАННЫЙ ПИРИТИОН ЦИНКА (СКИН-КАП). МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

А.А. КУБАНОВ, Ф.И. ПЕТРОВСКИЙ

Activated zinc pyrithione. Mechanisms of action. Clinical efficacy

A.A. KUBANOV, F.I. PETROVSKIY

Об авторах:

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

Ф.И. Петровский — заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии с курсом аллергологии и иммунологии, Ханты-Мансийский государственный медицинский институт

Активированный пиритион цинка (ПЦ) имеет несколько взаимодополняющих фармакодинамических эффектов, обуславливающих его эффективность при псориазе и atopическом дерматите. В основе противомикробного и противогрибкового действия ПЦ лежит способность этого препарата нарушать целостность мембран клеток. Применение ПЦ при псориазе и atopическом дерматите сопровождается увеличением активности апоптоза клеток нижних слоев эпидермиса и клеток-эффекторов аллергического воспаления, снижением количества нейтрофилов и лимфоцитов в коже. Результаты проведенных двойного слепого плацебо контролируемого рандомизированного исследования свидетельствуют о высокой эффективности этого препарата при atopическом дерматите и псориазе. Широкий спектр фармакологических активностей, а также накопленный опыт клинического применения во многих странах мира позволяют отнести активированный ПЦ к эффективным, безопасным нестероидным средствам для наружной терапии различных дерматозов и рекомендовать его к использованию в дерматологии, педиатрии и аллергологии.

Ключевые слова: активированный пиритион цинка, atopический дерматит, псориаз.

Activated zinc pyrithione (ZP) has a number of contributory pharmacodynamic effects that provide it's efficacy in psoriasis and atopical dermatitis. Because of ZP impairs the integrity of cell membranes it is active against many bacterial and yeast species. In psoriasis and atopical dermatitis ZP therapy is accompanied by accelerated cells' apoptosis of lower layers of epidermis and atopical inflammatory infiltrate as well as by decrease in skin neutrophils and lymphocytes. The results of randomized controlled studies demonstrate high efficacy of ZP in atopical dermatitis and psoriasis. The broad spectrum of pharmacological activities together with wide clinical experience worldwide endorse activated ZP as effective and safe nonsteroidal medication for topical therapy of different dermatoses and support it's use in dermatology, paediatrics and allergy.

Key words: activated zinc pyrithione, atopical dermatitis, psoriasis.

В течение длительного времени основой фармакотерапии atopического дерматита и бляшечного псориаза оставались топические кортикостероиды (ТКС). Эти препараты обладают быстрым и выраженным эффектом, приемлемым с косметической точки зрения, однако побочные эффекты, свойственные данному классу лекарственных средств, такие как атрофия кожи, телеангиоэктазии, акнеформная сыпь, гипертрихоз и др., существенно ограничивают их длительное применение [1]. Между тем atopический дерматит и псориаз имеют хроническое рецидивирующее течение, часто осложняются вторичной инфекцией, как бактериальной, так и грибковой, и, бесспорно, требуют адекватной и постоянной наружной терапии и ухода за кожей. В последние несколько десятилетий для местного лечения этих заболеваний был предложен ряд нестероидных препаратов, включая пиритион цинка (ПЦ). Средства на основе

ПЦ, использовавшиеся ранее и хорошо зарекомендовавшие себя в лечении себорейного дерматита и перхоти, химически неустойчивы (характерное свойство пиритионов) и плохо проникают в глубокие слои эпидермиса. Компании Хеминова Интернасьональ удалось разработать лекарственные формы ПЦ, которые отличаются очень высокой стабильностью (согласно заключению испытательного центра ФГУ «Сергиево-Посадский ЦСМ» до 50 раз в сравнении со стандартным ПЦ), а также более широким спектром фармакологической активности за счет лучшей резорбции в коже (т. н. активированный ПЦ, оригинальный препарат Скин-кап, Хеминова Интернасьональ, С.А., Испания). В отличие от ТКС активированный ПЦ при сопоставимой или даже большей эффективности не имеет существенных побочных эффектов, может использоваться в самых разных клинических ситуациях и благодаря уникальному разнонаправленному механизму действия представляет собой универсальное средство терапии atopического дерматита и псориаза [2—5]. Данная статья посвящена обзору основных фармакодинамических эффектов активи-

рованного ПЦ; способности связываться с фосфолипидами и хелатировать катионы металлов, активации апоптоза и угнетению воспаления.

Связь с фосфолипидами мембран и хелатирование катионов металлов

Препараты на основе пиритионов давно используются в медицине и промышленности в качестве биоцидов, обладающих широким спектром противогрибковой и антибактериальной активности [6—8]. В основе противомикробного и противогрибкового действия ПЦ лежит способность этого препарата взаимодействовать с фосфолипидами мембран клеток и нарушать их целостность [7, 8]. Благодаря этому ПЦ приводит к деполаризации мембраны, резкому снижению синтеза АТФ и поглощения энергетических субстратов микробными и грибковыми клетками с последующей их гибелью [8]. Кроме того, этот препарат нарушает процессы трансмембранного переноса и за счет хелатирующей способности может связывать ионы металлов внутри клетки, тем самым нарушая функцию многих ферментов и клеточных структур [7]. Как предполагают, данные механизмы действия обеспечивают клиническую эффективность ПЦ при перхоти и себорейном дерматите, патогенез которых связан с грибами *Malassezia* [7, 8].

Антибактериальная и противогрибковая активность ПЦ может иметь важное значение и при атопическом дерматите. В механизмах поддержания воспаления при этом заболевании участвует грибковая флора (*Malassezia furfur*, грибы рода *Candida*, мицелиальные дерматофиты, *Rhodotorula rubra*), которая индуцирует синтез специфических IgE и стимулирует дермальные лимфоциты [9, 10]. Колонизация кожи *S. aureus* харак-

терна для атопического дерматита и рассматривается как один из ведущих триггеров этого заболевания. Установлено, что 75% штаммов *S. aureus*, выделяемых с поверхности кожи при атопическом дерматите, способны синтезировать вещества, угнетающие апоптоз клеток воспаления, в первую очередь активированных лимфоцитов [9, 10]. Кроме того, энтеротоксины *S. aureus* более чем у половины больных являются типичными аллергенами, вызывающими наработку специфических IgE, а у здоровых лиц при аппликации способны провоцировать воспалительную реакцию кожи [9]. Было показано, что при атопическом дерматите применение активированного ПЦ обладает значительным положительным эффектом на клиническое течение и колонизацию кожи *S. aureus*, которые сопоставимы с комбинированным использованием мометазона и мощного антисептика повидон-йода (рис. 1) [4].

Активация апоптоза

Имеется значительное количество свидетельств участия ионов цинка в процессах апоптоза и его регуляции [11]. Было показано, что ионы этого металла определенным образом действуют на ранних фазах программированной клеточной гибели, а связывание цинка хелаторами может угнетать апоптоз [11]. Нарушение процессов апоптоза иммунокомпетентных клеток и кератиноцитов в настоящее время рассматривается как одна из существенных особенностей патофизиологии персистирующего воспаления при атопическом дерматите и псориазе [11, 12]. В недавно проведенном исследовании было показано, что *in vitro* ПЦ обладает выраженным проапоптогенным действием в отношении тимоцитов и лимфоцитов селезенки мыши, а также линий Т- и В-лимфоцитов

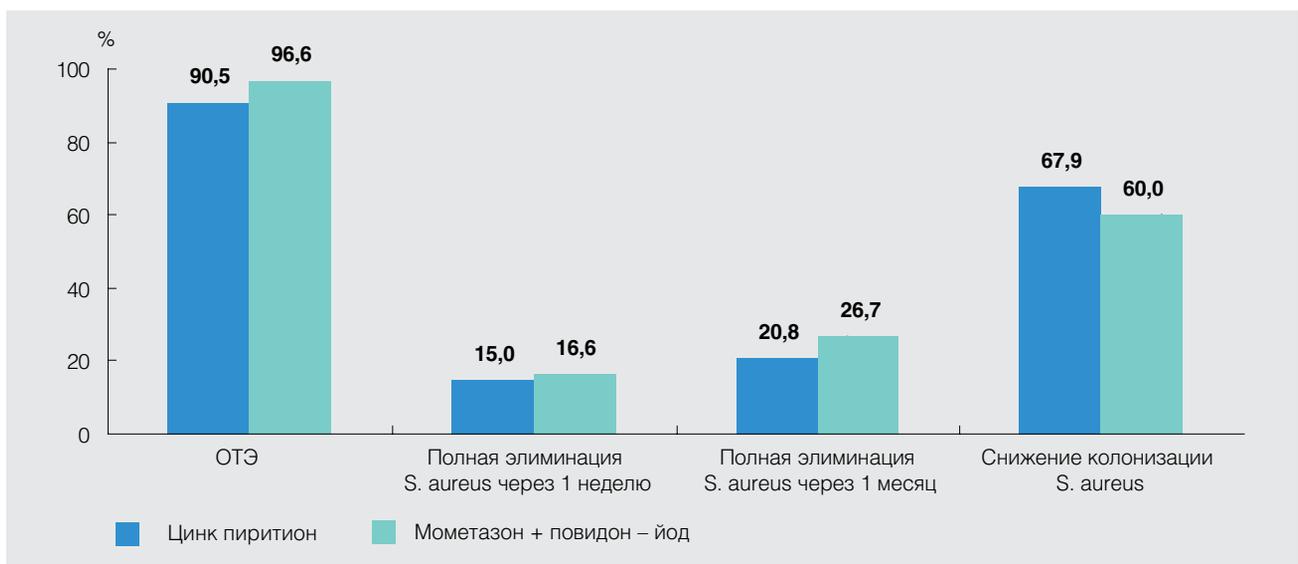


Рис. 1. Влияние активированного пиритиона цинка и комбинации мометазона с повидон-йодом на течение атопического дерматита и колонизацию кожи *S. aureus*. По оси Y указаны доли больных. ОТЭ — общий терапевтический эффект — доля больных (%) с положительным индивидуальным терапевтическим эффектом через месяц лечения

человека [11]. Процессы ПЦ-зависимой стимуляции апоптоза сопровождались увеличением экспрессии BimL, BimEL и BimS, антагонистов антиапоптотических факторов Bcl-2 и Bcl-xL, активацией митохондриального апоптотического пути и далее каспазного каскада [11]. При этом в отношении тимоцитов мыши ПЦ в концентрации 400 нМ обладал проапоптогенной активностью, сопоставимой с таковой дексаметазона в концентрации в 2,5 раза выше [11]. Введение в среду инкубации хелатора цинка, способного проникать внутрь клетки, полностью блокировало ПЦ-зависимый апоптоз (см. рис. 2) [11].

Свойство ПЦ активировать апоптоз определяется не только ионами цинка, но также и молекулой препарата в целом. Было установлено, что ПЦ обладает существенно большим проапоптогенным эффектом в сравнении с сульфатом цинка и пиритионом натрия (рис. 3) [11]. Возможно, это связано с лучшей способностью ПЦ проникать внутрь клеток: мембрана плохо проницаема для полярных ионов (отсюда меньший эффект сульфата цинка), а пиритион выполняет роль ионофора (переносчика ионов через мембрану).

Как и любая соль, ПЦ способен диссоциировать в водной среде с образованием ионов цинка и пиритиона. Ион пиритиона неустойчив и образует стабильные производные, что делает невозможным обратное образование ПЦ. Приведенные выше данные об особенностях влияния ПЦ на апоптоз (зависимость программируемой клеточной гибели от внутриклеточной доставки цинка) указывают на то, что для проявления этим препаратом терапевтической эффективности он должен быть стабилен, в противном случае его активность (за счет распада на ионы цинка и стабильные производные пиритиона) будет немногим отличаться от растворимых солей цинка, таких как, например, сульфаты. Поэтому неудивительно, что активированный ПЦ (оригинальный

препарат Скин-кап), отличающийся от стандартного ПЦ в 50 раз большей стабильностью в водных растворах, обладает существенно лучшей клинической эффективностью в сравнении с традиционно используемыми препаратами цинка.

Доказательства проапоптогенного действия активированного ПЦ были получены также *in vivo* при анализе гистологических изменений кожи под действием этого препарата при псориазе и атопическом дерматите. Установлено, что применение ПЦ при несложном бляшечном псориазе сопровождается скачкообразным ростом активности апоптоза клеток нижних слоев эпидермиса через 48 часов от начала терапии и полной нормализацией гистологической картины к 14-му дню лечения [5]. При атопическом дерматите у детей было показано многократное увеличение активности апоптоза клеток-эффекторов аллергического воспаления под действием активированного ПЦ (рис. 4), которому сопутствовало значительное клиническое улучшение [12].

Необходимо отметить, что способность активированного ПЦ связываться с фосфолипидами, нарушать проницаемость мембран и вызывать их деполяризацию может приводить к высвобождению из мембран митохондрий цитохрома С, сборке апоптосомы и активации каспазного каскада без промежуточной стимуляции экспрессии проапоптогенных факторов.

Угнетение воспаления

Гистологические исследования позволили установить, что активированный ПЦ обладает выраженным противовоспалительным действием, которое предшествует активации апоптоза. Было установлено, что при применении дважды в день при псориазе этот препарат уже через 5 часов после первого нанесения приводил к снижению количества нейтрофилов в дерме и эпидермисе [5]. Через 48 часов

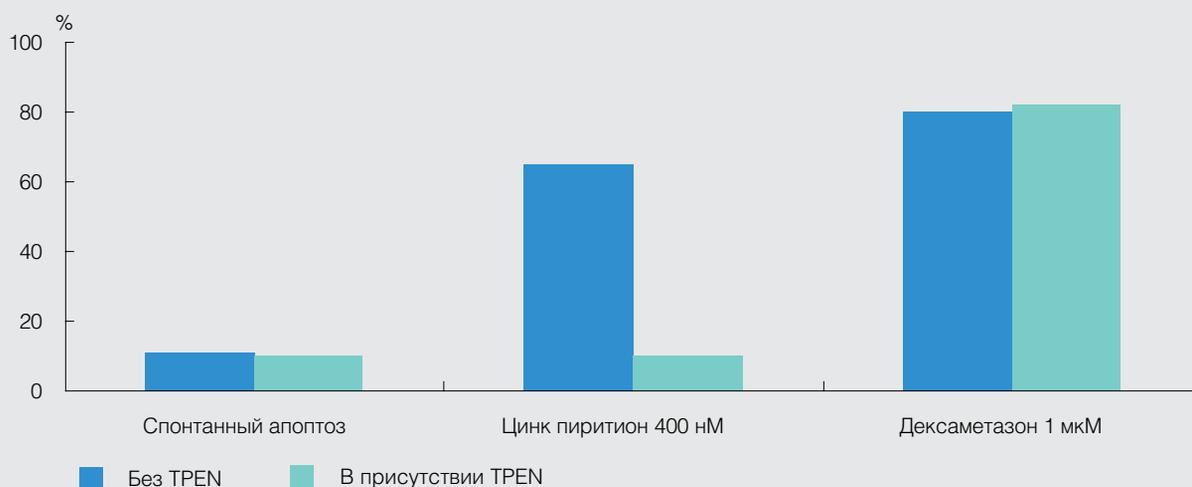
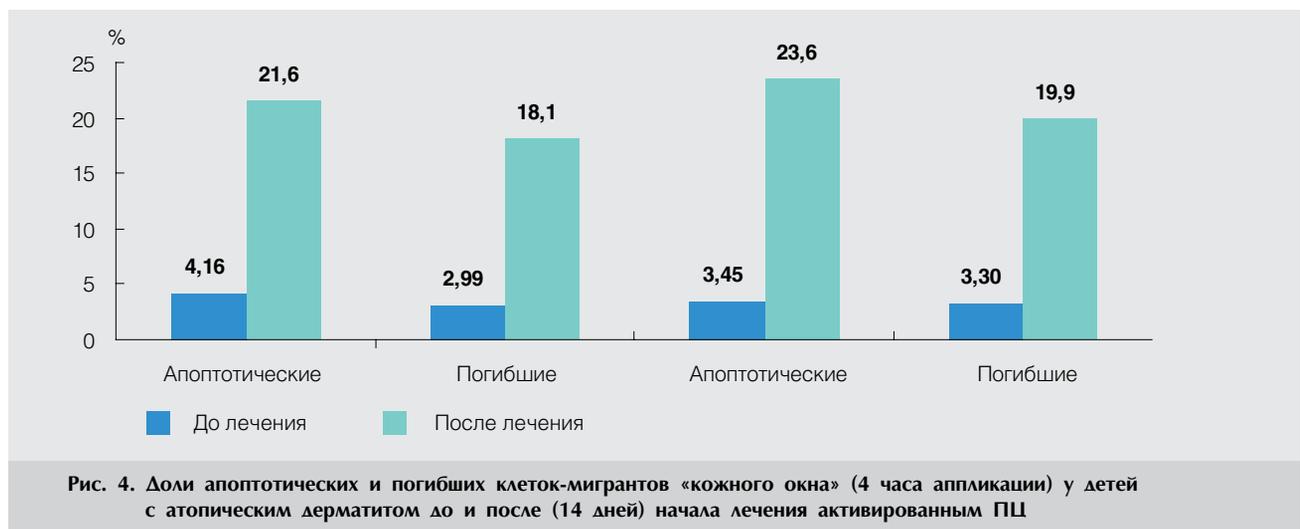
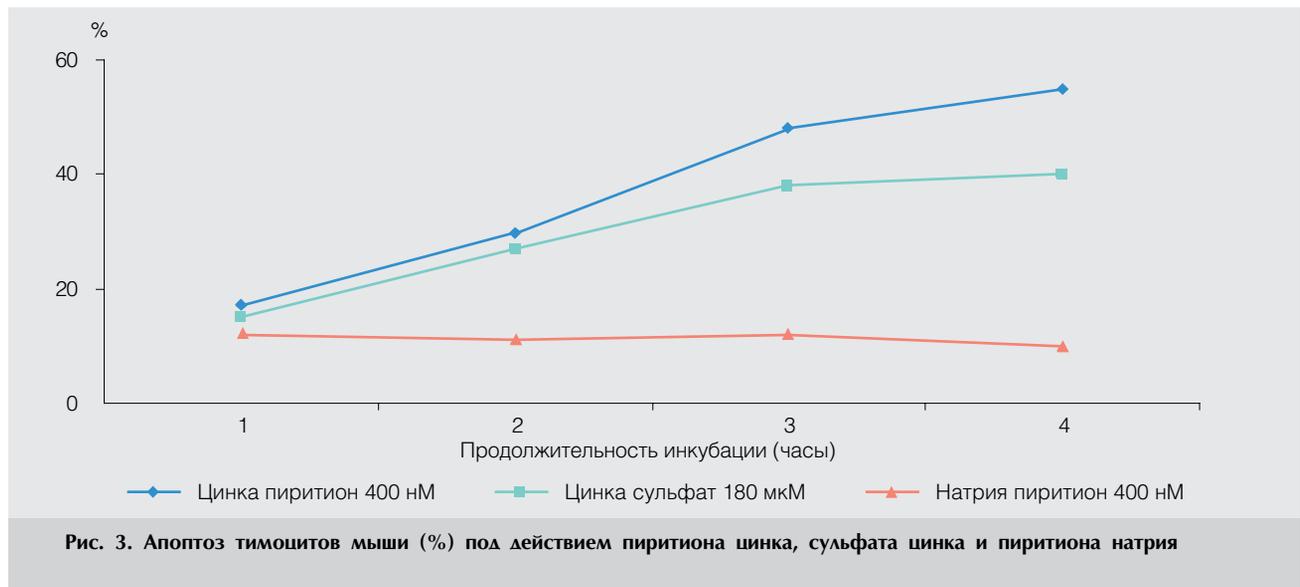


Рис. 2. Влияние хелатора цинка TPEN на спонтанный и индуцированный пиритионом цинка и дексаметазоном апоптоз тимоцитов мыши (%)

после начала терапии эти важнейшие клетки воспаления обнаруживались только в микроабсцессах в пределах рогового слоя [5]. Также активированный ПЦ вызывал уменьшение лимфоцитарной инфильтрации [5]. Вероятнее всего, в основе патогенеза псориаза лежит сложная воспалительная реакция, инициируемая активированными CD4+ лимфоцитами, синтезирующими ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ГМКСФ и интерферон γ [5]. Эти цитокины являются хемоаттрактантами нейтрофилов, активируют дермальные Т-лимфоциты и кератиноциты [5]. Последние, в свою очередь, продуцируют ИЛ-8, ФНО α , которые совместно с ИЛ-1 стимулируют пролиферацию этих клеток [5]. Согласно полученным данным снижение количества клеток воспаления предшествовало активации апоптоза в нижних слоях эпидермиса [5]. Таким образом, можно сделать вывод, что ПЦ способен угнетать синтез цитокинов активированными лимфоцитами и, возможно, кератиноцитами.

Сравнение динамики гистологической картины атопического дерматита при применении активированного ПЦ и ТКС (метилпреднизолона ацепонат) продемонстрировало одинаковые снижение количества расширенных сосудов, уменьшение отека и гиперплазии эндотелия [13]. При этом действие нестероидного препарата характеризовалось более значимой нормализацией рогового слоя и уменьшением плотности периваскулярного инфильтрата [13]. Однако наиболее значимые преимущества активированного ПЦ перед ТКС в данном исследовании были показаны при проведении иммуногистохимического анализа: применение ПЦ сопровождалось большим снижением количества Т-лимфоцитов и оказывало меньшее воздействие на плотность эпидермальных клеток Лангерганса [13]. Т-лимфоциты играют ведущую роль в регуляции активности воспаления при атопическом дерматите; угнетение их функции рассматривается как основной механизм



действия ингибиторов кальциневрина (пимекролимуса и такролимуса) — препаратов, широко используемых при этом заболевании [14]. Поэтому выраженное влияние активированного ПЦ на количество Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате является одной из наиболее важных составляющих механизма действия. Клетки Лангерганса — это антигенпредставляющие дендроциты кожи, которые составляют 2—4% всех эпидермальных клеток [14]. Располагаясь внутри эпидермиса, клетки Лангерганса выполняют ключевую роль в инициации иммунного ответа; снижение их количества может оказать негативное влияние на состояние резистентности кожи [13, 14]. Менее значительное воздействие активированного ПЦ на плотность этих клеток в сравнении с ТКС, безусловно, является существенным преимуществом нестероидного препарата.

Клиническая эффективность

Клиническая эффективность активированного ПЦ при псориазе, атопическом дерматите (включая различные типы течения), себорейном дерматите была оценена во многих работах. В представленной обзорной статье будут приведены данные двух исследований, лучше других отвечающих требованиям доказательной медицины.

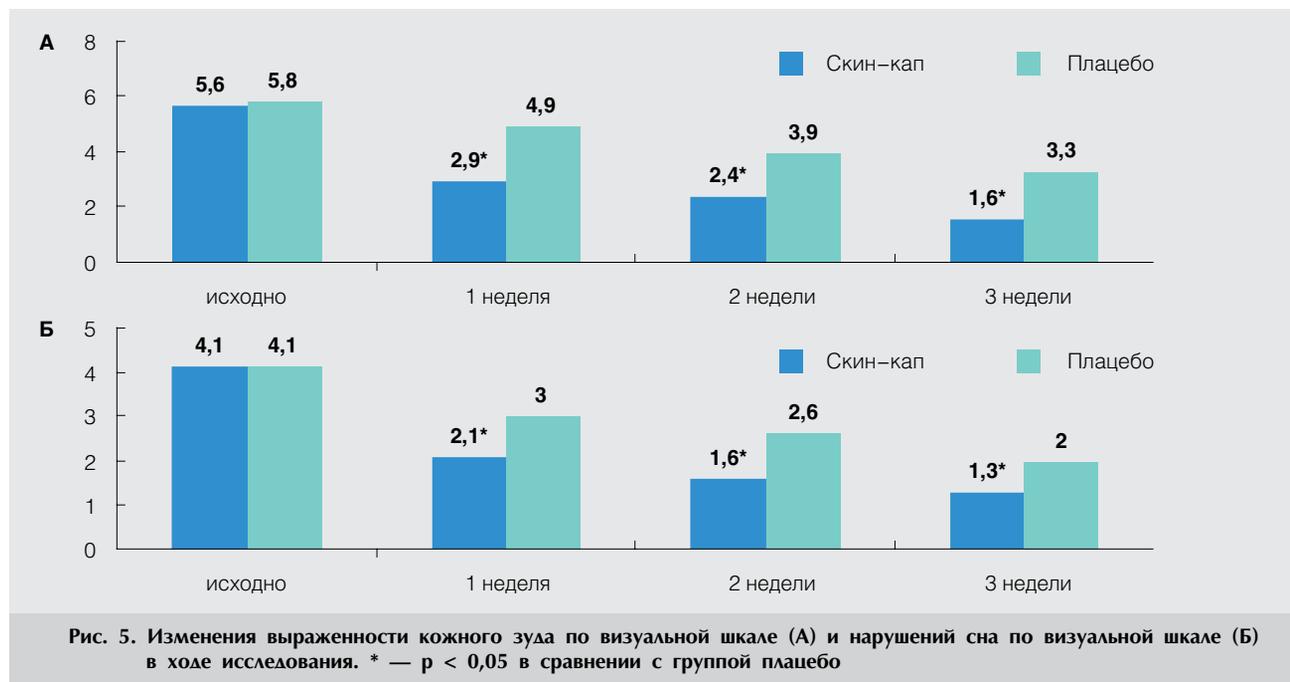
Для оценки эффективности активированного ПЦ при атопическом дерматите было проведено двойное слепое плацебо контролируемое рандомизированное исследование с продолжительностью лечения 21 день в популяции 94 больных в возрасте от 1 до 16 лет, в ходе которого оценивалось влияние терапии этим препаратом на выраженность кожного зуда, нарушения сна, тяжесть течения заболевания [2, 3]. Больные были рандомизированы в 2 группы: получавшие активированный ПЦ (аэрозоль Скин-кап для наружного применения 0,2% или крем Скин-кап для наружного применения 0,2%) 2 раза в день в течение 21 дня (1-я группа, исходное значение SCORAD 46,4) или плацебо в соответствующей форме 2 раза в день в течение 21-го дня (2-я группа, исходное значение SCORAD 47,4). Помимо исследуемого препарата пациенты, при сохранении симптомов атопического дерматита, могли принимать H1 антигистаминные препараты и топические КС III класса по потребности (это фиксировалось в соответствующем разделе дневника пациента), а также увлажняющий крем. Для оценки эффективности проводимой терапии на 7, 14 и 21-й день лечения, а также через 2 недели после прекращения терапии определяли: 1) выраженность зуда и нарушений сна; 2) число пациентов, нуждавшихся в дополнительном использовании топических КС и антигистаминных препаратов; 3) динамику индексов SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis — индекс тяжести течения атопического дерматита) и IGA (Investigator's Global Assessment — исследовательская глобальная оценка) по сравнению с исходными значениями.

Было установлено, что у применявших активированный ПЦ уменьшение выраженности кожного зуда происходило быстрее, чем у использовавших плацебо. Различие между группами становилось статистически значимым уже через 7 дней терапии. Обращает на себя внимание снижение выраженности этого симптома в группе активной терапии на протяжении всего периода исследования (рис. 5) [2, 3].

Отмеченные различия в выраженности кожного зуда между сравниваемыми группами подтвердились и при оценке показателя «доля дней без кожного зуда» по дневникам самонаблюдения пациентов. В целом за весь период исследования у пациентов, получавших лечение исследуемым препаратом, доля дней с полным отсутствием кожного зуда более чем в 2 раза превышала этот показатель, полученный в группе сравнения ($69,96 \pm 3,22$ и $34,6 \pm 5,63\%$ соответственно) [2, 3]. Снижение выраженности кожного зуда сопровождалось уменьшением нарушений сна. Начиная с 7-го дня лечения и до конца наблюдения показатель нарушения сна у больных, получавших активированный ПЦ, оказался существенно меньше в сравнении с использовавшими плацебо (рис. 5) [2, 3]. Таким образом, эти результаты свидетельствуют о достоверном уменьшении выраженности кожного зуда и нарушений сна в процессе лечения активированным ПЦ, что может рассматриваться как один из значимых его эффектов в лечебном действии при атопическом дерматите.

В процессе лечения уменьшение степени тяжести атопического дерматита отмечалось уже в течение первых недель лечения в обеих группах. Начиная со 2-й недели терапии показатель индекса SCORAD в группе больных, получавших активированный ПЦ, были существенно ниже, чем в группе сравнения (рис. 6) [2, 3]. К завершению 3-й недели исследования величина этого показателя в группе пациентов, прошедших курс лечения препаратом Скин-кап, была в 1,6 раза ниже, чем у больных, получавших плацебо. Клиническое улучшение в обеих группах пациентов подтверждает и динамика показателя оценки степени тяжести заболевания по шкале IGA [2, 3]. При этом следует отметить, что в группе активного препарата уменьшение значений этого показателя было более значительным, чем в группе плацебо, и достигало максимума уже в 1-ю неделю наблюдения, хотя тенденция снижения величины индекса IGA сохранялась и в последующем (рис. 6) [2, 3].

Уменьшение активности кожного процесса сопровождалось снижением выраженности кожного зуда, что в свою очередь приводило к уменьшению потребности в приеме антигистаминных препаратов. Доля пациентов, у которых возникала потребность в купировании симптомов кожного зуда с помощью антигистаминных препаратов к 21-му дню лечения в группе больных, получавших активированный ПЦ, практически не изменилась, составив 23,78 и 22,81% соответственно, однако существен-



но (в 3,2 раза) снизилась продолжительность приема препарата (с 5,36 до 4,58 дня в неделю) [2, 3]. В то же время в группе сравнения (плацебо) доля пациентов, нуждавшихся в дополнительном приеме антигистаминных препаратов, выросла в 2,2 раза, при этом отмечено также увеличение продолжительности приема этих препаратов с 4,77 до 6,8 дня в неделю [2, 3]. Статистически достоверными оставались различия в количестве пациентов с потребностью в антигистаминных препаратах и через неделю после завершения курса лечения [2, 3].

Результаты исследования показали, что использование активированного ПЦ приводит к существенному снижению необходимости в применении топических КС. Уже через 2 недели терапии среди пациентов, у которых возникла потребность в дополнительном назначении топических КС, 79% больных получали плацебо [2, 3]. В целом, в ходе исследования количество больных, нуждавшихся в дополнительном использовании топических КС, было по меньшей мере в 8 раз больше в группе плацебо (через 2 недели терапии отношение шансов (ОШ) = 11,65, $p = 0,0002$; через 3 недели терапии ОШ = 8,28, $p = 0,0009$), а доля получавших эти препараты в группе активированного ПЦ не превышала 7% [2, 3]. При этом следует отметить, что противовоспалительный эффект сохранялся и через 2 недели после отмены активированного ПЦ: потребность в дополнительном применении топических КС в группе, получавших ранее активированный ПЦ, оставалась в 6,6 раза ниже, чем в группе больных, использовавших плацебо [2, 3]. В связи с существенными различиями в долях пациентов, использовавших топические КС, оценка показателей эффективности также проводилась в группах больных, не применяв-

ших эти средства. Дополнительный анализ подтвердил значимость и достоверность основного.

Эффективность активированного ПЦ при псориазе была изучена в двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании с продолжительностью двойного слепого периода 3-й недели [15, 16]. Фармакотерапевтические группы: активированный ПЦ (Скин-кап) 2 раза в день ($n = 40$, группа активной терапии); плацебо-контроль (основа Скин-кап) 2 раза в день ($n = 20$, группа плацебо). Через 1 неделю от начала двойного слепого периода врач должен был оценить течение псориаза. При ухудшении течения заболевания и отсутствии положительной динамики врач должен был рекомендовать топический кортикостероид мометазон; при улучшении — поставить пациента в известность о возможности использования топического кортикостероида мометазона в случае возможного ухудшения состояния. В исследование было рандомизировано 60 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с диагнозом легкого и среднетяжелого папулезно-бляшечного псориаза, значениями индекса PGA (Psoriasis Global Assessment) 2—3 балла и индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≤ 10 баллов, площадью поражения $\leq 10\%$ поверхности тела. В исследование не включались больные с псориазическим артритом, псориазом ладоней, стоп, ногтей, пустулезным псориазом.

В сравнении с больными, получавшими плацебо, уже через одну неделю исследования пациенты группы активной терапии имели достоверно меньшие значения индексов, характеризующих тяжесть течения псориаза. К окончанию двойного слепого периода исследования данное различие стало еще более выраженным (табл. 7) [15].

Доли пациентов, имевших снижение индекса PGA на 2 и более балла (выраженное, клинически-значимое улучшение) в течение двойного слепого периода, составили 55% и 25% в группах активированного ПЦ и плацебо соответственно ($p = 0,032$; ОШ = 3,67; 95%) [15]. Кроме того, к окончанию этого этапа исследования среди больных, получавших активный препарат, было значительно больше имевших снижение индекса PGA до 0 или 1 балла (значения «Чисто» или «Почти чисто») и индекса PASI на 50% и более (рис. 7, 8) [15]. Среднее снижение индекса PASI в ходе двойного слепого периода исследования составило 60% и 40% в группах активированного ПЦ и плацебо соответственно ($p = 0,030$). Рассматривая эти результаты, стоит учитывать, что 30% пациентов в группе плацебо в течение двойного слепого периода использовали мометазон (против 5% в группе активной терапии; рис. 7) [15].

В связи с существенными различиями в долях пациентов, использовавших мометазон в ходе двойного слепого периода, оценка основного показателя эффективности также проводилась в группах больных, не применявших топический кортикостероид. Доли пациентов (не получавших мометазон), имевших снижение индекса PGA на 2 и более балла в течение двойного слепого периода, составили 58% и 14% в группах активированного пиритиона цинка и плацебо соответственно ($p = 0,011$; ОШ = 8,25) [15]. Таким образом, дополнительный анализ подтверждает значимость и достоверность основного.

Необходимо отметить, что достоверные изменения индекса PGA (в сравнении с исходным значением) были отмечены в группе активированного ПЦ уже через 1 неделю: 2,58 балла исходно и 2,00 через 7 дней ($p < 0,001$) [15]. Подобных изменений индекса PGA в группе больных, получавших плацебо, зарегистрировано не было. К окончанию двойного слепого периода 50% пациентов группы активированного ПЦ и 20% больных группы плацебо имели снижение площади поражения на 50% и более ($p = 0,029$; ОШ = 4,00) [15].

Через три недели (в течение двойного слепого периода исследования) в группе получавших активный препарат индекс DLQI (Вопросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями, Dermatology Life Quality Index) снизился на 43% от исходного, а у использовавших плацебо — на 29%; абсолютные значения составили 5,63 и 7,95 балла соответственно ($p = 0,048$) [16]. Очень важно отметить, что уже к третьему визиту более половины пациентов в группе активной терапии имели улучшение индекса DLQI до 5 баллов и менее (незначительное влияние на жизнь пациентов); к концу исследования таких больных при применении активированного ЦП было 80% [16].

Также оказалось, что терапия активированным ПЦ в течение 5 недель сопровождается дальнейшим улучшением отдельных доменов; наибольшие изменения отмечены в разделах «состояние кожи», «работа и школа», «личные взаимосвязи», значения которых снизи-

лись до 10% и менее, что свидетельствует о практически полном отсутствии влияния заболевания на эти составляющие качества жизни (рис. 9) [16].

Большинство пациентов охарактеризовали свое отношение к активированному ПЦ препарату как позитивное (95% больных ответили, что препарат им «очень нравится» или «нравится»), указали на простоту его применения (98% пациентов ответили, что применять препарат просто) [16]. Особого внимания заслуживает тот факт, что 78% больных отметили, что лечение псориаза при применении активированного ПЦ проще и лучше (или «значительно проще и лучше») в сравнении с другими препаратами, которые использовались ими до участия в исследовании [16].

Заключение

В коже, а также некоторых других тканях, для которых характерно интенсивное обновление, концентрация цинка выше: его содержание в эпидермисе составляет 20% от общего в организме. Вероятно, цинк играет значительную роль в поддержании нормального состояния кожи, поскольку дефицит этого металла сопровождается ее разнообразными поражениями и ухудшением заживления ран [5, 17]. Создание активированного ПЦ, препарата цинка, обладающего антибактериальной активностью, свойствами хелатора и ионофора, способного восстанавливать гомеостаз кератиноцитов и угнетать воспалительные реакции, является значительным достижением фармакологии. Активированный ПЦ обладает широким спектром взаимодополняющих фармакодинамических эффектов, обуславливающих его эффективность при псориазе и атопическом дерматите. Этот препарат не вызывает атрофии кожи, характерной для ТКС, и воздействует на большее количество патогенетических звеньев в сравнении с ингибиторами кальциневрина. Активированный ПЦ обладает очень хорошим профилем безопасности, практически не всасывается с поверхности кожи, не имеет раздражающего и повреждающего действия даже при аппликации 20% составов (концентрация, в 100 раз превышающая содержание ПЦ в креме и аэрозоле Скин-кап) и, несмотря на способность влиять на процессы апоптоза и иммунологические реакции, не оказывает цитостатического эффекта и не воздействует на синтез ДНК [6, 17]. В целом ПЦ при местном применении представляет собой один из наиболее безопасных препаратов [6, 17].

Результаты использования активированного ПЦ при псориазе и атопическом дерматите стали причиной появления на рынке Европы и США большого количества подделок и клонов с похожими наименованиями (Skin-Zinc и т. п.), содержащих различные ТКС — от триамцинолона до клобетазола и зачастую не имеющих в своем составе собственно ПЦ, что негативно сказалось на имидже оригинального средства и привело к его запрету в 1997 г. в некоторых странах [18, 19]. При этом необходимо отметить, что препараты ПЦ, производившиеся в качестве

подделок и имитаций активированного ПЦ, по всей видимости, не обладали такой же эффективностью, как оригинал, даже когда в их формулу входил клобетазол [5, 18, 19]. Прекращение легальных продаж активированного ПЦ в США сопровождалось волной возмущения со стороны пациентов, направленной против Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), национального фонда по борьбе с псориазом и коммерческих лабораторий, проводивших испытания подделок [18, 19]. Большинство больных отмечало, что эффективность Скин-капа была несопоставимо выше в сравнении с клобетазолом и что Скин-кап является лучшим средством среди всех, которые они применяли [5, 18, 19]. В течение 1997—1999 гг. компания Хеминова Интернасьональ предоставила образцы оригинального препарата в независимые лаборатории Германии, Испании, Австралии, Великобритании, Греции, Чехии, Голландии, Италии, России, США и еще нескольких стран для проведения всестороннего анализа. Ни в одной из лабораторий наличия в составе Скин-капа кортикостероидов установлено не было. В 1999 г. подобные исследования были повторно проведены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA); при этом в изучавшемся образце не было обнаружено присутствия триамцинолона, гидрокортизона, клобетазола и бетаметазона. С заключениями лабораторий можно познакомиться на сайте <http://www.skincap.ru/med/sostabbezgorn>. Стоит добавить, что Скин-кап — это не единственное средство, репутация которого пострадала из-за массовых подделок, и проблема заключается не в наличии в его составе недеklarированных компонентов, а в отсутствии адекватного регулирования фармацевтического рынка. Сегодня препарат успешно применяется более чем в 10 странах мира: в Германии, Франции, Испании, Чехии, Словакии, Болгарии, Венгрии, Египте, Саудовской Аравии, Кувейте, ОАЭ, Аргентине, Мексике, Эквадоре, Чили, странах СНГ, Китае, Гонконге — под торговыми марками Скин-кап и Блю-кап, — что связано с маркетинговой политикой компании-производителя.

В настоящее время активированный ПЦ является одним из наиболее используемых дерматологических средств. Накапливается все больше данных о клинической эффективности этого препарата при самых разнообразных патологических процессах в коже, связанных не только с хроническим воспалением, но также с трофическими и биохимическими нарушениями. Так, было показано, что ПЦ может стимулировать рост волос у пациентов с алопецией и синтез керамидов в эпидермисе при себорее [20, 21]. Таким образом, широкий спектр фармакологических активностей, а также накопленный опыт его клинического применения во многих странах мира позволяют отнести активированный ПЦ к эффек-

тивным, безопасным нестероидным средствам для наружной терапии различных дерматозов и рекомендовать его к использованию в дерматологии, педиатрии и аллергологии.

Литература

1. Del Rosso J., Friedlander S.F. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, v. 53(Suppl 1). P. 50—58.
2. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Скин-Кап в терапии атопического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ). *Российский Аллергологический Журнал*, 2007, № 2. С. 75—81.
3. Фассахов Р.С., Пампура А.Н., Коростовцев Д.С. и др. Эффективность и безопасность активированного цинк пиритиона (скин-кап) в лечении атопического дерматита у детей (результаты Российского многоцентрового исследования) // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*, 2006, т. 3, № 6. С. 28—31.
4. Мокроносова М.А., Максимова А.Е., Батуро А.П. и др. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение атопического дерматита. *Российский Аллергологический Журнал*, 2004, № 1. С. 58—61.
5. Rowlands C.G., Danby F.W. Histopathology of psoriasis treated with zinc pyrithione. *Am. J. Dermatopathol.*, 2000, v. 22(3), P. 272—276.
6. Guthery E., Seal L.A., Anderson E.L. Zinc pyrithione in alcohol-based products for skin antiseptics: persistence of antimicrobial effects. *Am. J. Infect. Control.*, 2005, v. 33(1). P. 15—22.
7. Dinning A.J., AL-Adham I.S.I., Austin P. et al. Pyrithione biocide interactions with bacterial phospholipid head groups. *J. Appl. Microbiol.*, 1998, v. 85(1). P. 132—140.
8. Dinning A.J., AL-Adham I.S.I., Eastwood I.M. et al. Pyrithione biocides as inhibitors of bacterial ATP synthesis. *Journal of Applied Microbiology*, 1998, v. 85. P. 141—146.
9. Волкова Е. Н. Атопический дерматит. *Лечащий Врач*, 2006, № 9. С. 22—29.
10. Феденко Е.С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии. *Consilium Medicum*, 2001, т. 3, № 4. С. 176—184.
11. Mann J.J., Fraker P.J. Zinc pyrithione induces apoptosis and increases expression of Bim. *Apoptosis*, 2005, v. 10(2). P. 369—379.
12. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Апоптоз клеточных митрантов кожи у детей с атопическим дерматитом на фоне применения крема «скин-кап». *Аллергология*, 2006, № 3. С. 7—11.
13. Латий О.В., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммуногистологические особенности применения препарата скин-кап в сравнении с наружными стероидами у больных атопическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2005, № 1. С. 46—50.
14. Ревякина В.А. Иммунологические основы развития атопического дерматита и новая стратегия терапии. *Consilium Medicum*, 2004, т. 6, № 3, http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04_03c/31.shtml
15. Кубанова А.А. Активированный пиритион цинка (Скин-кап) в лечении легкого и среднетяжелого папулезно-бляшечного псориаза. Результаты рандомизированного, плацебо контролируемого исследования АНТРАЦИТ. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2008, № 1. С. 59—65.
16. Кубанов А.А., Петровский Ф.И. Влияние эффективной терапии (активированный пиритион цинка (Скин-кап)) на качество жизни больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2008, № 2. С. 80—85.
17. Lansdown A.B. Physiological and toxicological changes in the skin resulting from the action and interaction of metal ions. *Crit. Rev. Toxicol.*, 1995, v. 25(5). P. 397—462.
18. Maddin S. The Skin-Cap Story. *Skin Therapy Letter*, 1997, v. 3, № 1, <http://www.dermatology.org/skintherapy/stl0301.html>
19. Smith K. Skin Cap: What Have We Learned, and When Did We Learn It? *Dermatology Online Journal*, 1997, v. 3, № 2, <http://dermatology.cdlib.org/DOJvolnum2/editorials/smith.html>
20. Rogers J.S., Moore A.E., Meldrum H., Harding C.R. Increased scalp skin lipids in response to antidandruff treatment containing zinc pyrithione. *Arch. Dermatol. Res.*, 2003, v. 295. P. 127—129.
21. Berger R.S., Fu J.L., Smiles K.A. et al. The effects of minoxidil, 1% pyrithione zinc and a combination of both on hair density: a randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.*, 2003, v. 149(2). P. 354—362.

РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

О.Р. КАТУНИНА

Participation of components of congenital and adaptive immunity in the pathogenesis of psoriasis

O.R. KATUNINA

Об авторе:

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

В обзоре приведены сведения о современных концепциях иммунопатогенеза псориаза, основанные на данных исследований зарубежных и отечественных ученых. Обсуждается роль клеточных и молекулярных компонентов врожденного и адаптивного иммунитета, обуславливающих формирование псориазического фенотипа.

Ключевые слова: псориаз, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, цитокины, биологические препараты.

The literature review provides data about current concepts of psoriasis immunopathogenesis based on the study results obtained by foreign and Russian researchers. The article discusses the role of cellular and molecular components of congenital and adaptive immunity stipulating the formation of the psoriatic phenotype.

Key words: psoriasis, congenital immunity, adaptive immunity, cytokines, biological drugs.

Изучение причин возникновения псориаза остается в центре внимания исследователей всего мира. Ведущие отечественные и зарубежные ученые определяют псориаз как хронический дерматоз мультифакторной природы, для которого характерны гиперпролиферация и нарушение дифференцировки кератиноцитов с развитием воспалительной инфильтрации в дерме, опосредованной активированными Т-клетками и антигенпрезентирующими клетками (АПК) [1—6]. Псориаз может сопровождаться изменениями в различных органах и системах — опорно-двигательной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечном тракте [7—9]. По мнению ряда авторов, псориаз является генодерматозом, при котором генетически детерминированные особенности иммунной системы организма обуславливают состояние предрасположенности к заболеванию, которая может реализоваться в течение всей жизни больного при воздействии триггерных факторов [10, 11]. В последние годы исследователи всего мира склонны рассматривать это заболевание как системную «псориазическую болезнь» с доминированием кожных проявлений.

Для псориаза характерна высокая популяционная частота, по данным большинства отечественных и зарубежных исследований, псориазом страдают в среднем от 2 до 5% населения земного шара.

Однако климатогеографические особенности могут влиять на распространенность данного заболевания в различных регионах [12]. Известно, что в Европе псориазом страдают около 7 млн человек [13, 14], в то время как в других этнических группах, например в Японии, распространенность этого заболевания очень низкая [15, 16]. Еще реже оно встречается в Африке [17]. В Российской Федерации достоверные данные о заболеваемости этим дерматозом отсутствуют.

За последние годы появились новые факты, свидетельствующие о важной роли иммунной системы кожи в патогенезе псориаза [18, 19].

Значение лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей, в механизмах развития псориаза в настоящее время не подвергается сомнению. Функция клеток иммунной системы состоит в защите организма от биологической агрессии путем выявления фрагментов чужеродных для данного организма макромолекул, обычно присутствующих в составе инфекционных и мутантных агентов. Понятие чужеродности определяется структурой макромолекул, прежде всего белковой природы, которые индивидуальны не только для различных видов животных, но в определенной степени и для каждого индивида [20]. Кожа является органом, постоянно контактирующим с внешней средой, и обладает специальными свойствами, способствующими её защите от повреждений или проникновения чужеродных агентов. Известно, что проникающие извне антигены (АГ) контактируют в первую очередь с керати-

ноцитами, на поверхности которых присутствуют Toll-like рецепторы (TLR), способные распознавать фрагменты белковых молекул (pathogen-associated molecular pattern — PAMP), отсутствующие в организме хозяина и производимые различными классами патогенных микроорганизмов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, РНК- и ДНК-вирусы, грибы и простейшие [21—24]. Кроме кератиноцитов полным спектром TLR обладают такие клетки дермы, как макрофаги. Стимуляция TLR приводит к активации сигнальных путей, основным из которых является фактор NF- κ B, ответственный за синтез цитокинов и молекул адгезии через экспрессию соответствующих генов [24, 25]. Цитокины, выделяемые кератиноцитами и макрофагами, активируют эндотелиоциты сосудов дермы, на которых экспрессируются хемокины, привлекающие в кожу нейтрофилы и моноциты, осуществляющие фагоцитоз. Этот механизм, центральный в системе врожденного иммунитета, является филогенетически древней системой защиты организма хозяина [26] и обеспечивает первую линию иммунной защиты.

Если система врожденного иммунитета не может обеспечить адекватную защиту, то в иммунную реакцию включаются компоненты адаптивного иммунитета. Это происходит при участии дендритных АПК, которые связывают АГ, обрабатывают его, подготавливая к презентации Т-клеткам, и доставляют в регионарный лимфатический узел [27]. Одной из разновидностей АПК являются белые отростчатые эпидермоциты, или клетки Лангерганса, относящиеся к типу незрелых дендритных клеток (immature dendritic cells). Клетки Лангерганса происходят из костного мозга, являясь ветвью миелоидно-моноцитарного ряда кроветворения, однако в некоторых исследованиях были получены данные, свидетельствующие о наличии у клеток Лангерганса общих предшественников с Т-лимфоцитами, что не исключает их лимфоидного происхождения [28]. Наиболее важными мембранными молекулами клеток Лангерганса являются молекулы HLA-DR II класса (участвуют в презентации белковых АГ) и CD1a (участвуют в презентации углеводных и липидных АГ) [29]. Перемещение клеток Лангерганса стимулируется несколькими цитокинами, выделяемыми кератиноцитами и дермальными иммунокомпетентными клетками, наиболее важными из них являются гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухолей — α (ФНО- α) и интерлейкин-1 (ИЛ-1) [29]. Важнейшей функцией клеток Лангерганса является способность к эндоцитозу пептидных фрагментов АГ, обработке их, после чего фрагменты белковых молекул встраиваются в молекулы MHC II класса, что значительно облегчает их презентацию. Во время миграции клетки Лангерганса созревают и превращаются в вуалевые, а затем в интердигитальные клетки лимфатических

узлов. В процессе созревания на поверхности клеток Лангерганса появляются костимулирующие молекулы CD86 и CD80, необходимые для презентации антигенного пептида, а также ускоряется обработка АГ и повышается экспрессия молекулы главного комплекса гистосовместимости [30].

В паракортикальной зоне регионарного лимфоузла происходит формирование так называемого иммунного синапса, который включает взаимодействие Т-клеточного рецептора с фрагментом АГ, связанным с молекулой главного комплекса гистосовместимости HLA-DR. Контакты между клетками осуществляются при взаимодействии молекул адгезии: LFA-1 лейкоцит-функционально ассоциированный антиген-1 Т-лимфоцита и ICAM-1 (межклеточная молекула адгезии) дендритной клетки [24].

Когда Т-лимфоциты активированы таким образом, начинается интенсивное размножение наивных Т-клеток, которые дифференцируются на Th-1 и Th-2 клетки и в конечном итоге созревают, превращаясь в эффекторные Т-клетки памяти, несущие на своей поверхности молекулы, способствующие миграции клеток в кожу при последующем контакте с данным АГ. Установлено, что в коже Т-клетки памяти экспрессируют на своей поверхности кожный лимфоцитарный антиген (CLA), рецепторы хемокинов CCR4 и CCR10 и LFA-1, которые облегчают скольжение лимфоцитов по сосудистой стенке, взаимодействуя с лигандом хемокинов CCL17 и молекулами адгезии E- и P-селектинами, ICAM, экспрессируемыми на эндотелиоцитах [31,32]. Установлено, что единичные Т-клетки памяти неопределенное время присутствуют в здоровой коже, и если они не активируются соответствующим АГ, то возвращаются в кровотоки [33]. «Персистенция» в периферической крови Т-клеток памяти с антигенной и тканевой специфичностью поддерживает готовность иммунной системы к возможному в будущем взаимодействию с АГ, даже если последующий контакт произойдет не в коже, а в другой ткани [34].

Такая иммунологическая память является фундаментальным адаптивным иммунным надзором, формируя мощную защиту против окружающих патогенов. В отсутствие воспаления в посткапиллярных венулах можно обнаружить лимфоциты в стадии адгезии и пристеночного скольжения с низким уровнем экспрессии селектинов [17], а вокруг капилляров поверхностного сплетения в небольшом количестве выявляются Т-клетки памяти и эффекторные CD8+ лимфоциты, выполняющие надзорную функцию и способные реагировать при малейших признаках опасности [34].

Однако при псориазе эта изящная система нарушена, так как при изменении баланса содержания иммунокомпетентных клеток, а также при рекрутировании лимфоцитов, независимых от антигенной стимуляции, процесс приобретает черты неконтролируемой реакции. Несмотря на то что за про-

шедшие годы достигнут значительный прогресс в изучении иммунопатогенеза псориаза, остается много вопросов относительно роли клеток, локализованных в эпидермальном и дермальном компартментах [35]. Природа антигенной стимуляции при псориазе не установлена. До сих пор открытым остается вопрос: что является первичным — гиперактивация Т-лимфоцитов с последующим каскадом иммунных нарушений или гиперпролиферация кератиноцитов?

До конца 70-х годов прошлого столетия полагали, что причина болезни заключается в усилении пролиферации и нарушении дифференцировки кератиноцитов [36,37]. Позднее были сделаны наблюдения, позволившие определить важную патогенетическую роль Т-лимфоцитов [38,39]. Доказательствами их участия в развитии заболевания служили: успешное лечение псориаза препаратами, ингибирующими Т-клеточную функцию [40—43], появление высыпаний у реципиента при трансплантации костного мозга от доноров, страдающих псориазом [44,45], а также трансформация пересаженной кожи в псориазную бляшку у мышей с комбинированным иммунодефицитом в экспериментах на ксенотрансплантанных моделях [46]. Однако на современном этапе кератиноциты вновь привлекают внимание исследователей. В отсутствие стимуляции кератиноциты секретируют десятки субстанций: различные молекулы адгезии, способствующие стратификации эпидермальных слоев, дифференцировке эпидермоцитов и их взаимодействию с другими клетками кожи (Е-, Р-кадхерин, γ - и β -катенины), ростовые факторы, обеспечивающие нормальные процессы клеточного размножения, созревания, физиологического обновления и регенерации эпидермиса (эпидермальный фактор роста, основной и кислый факторы роста фибробластов и нервов, трансформирующие факторы роста, ростовой фактор тромбоцитарного происхождения) [47]. Накоплен большой материал о способности кератиноцитов продуцировать цитокины, являющиеся ключевыми для мобилизации мононуклеаров из циркулирующей крови (СТАСК, TARK, IP-10, MIG и др.) и передачи сигналов другим клеткам кожи [47—49]. Известно, что в отличие от макрофагов и моноцитов, выделяющих ИЛ-1 после активизации, кератиноциты способны спонтанно синтезировать и секретировать ИЛ-1 и являются главным его источником в коже. Они выделяют также такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и интерферон- γ (ИФН- γ). Активированные кератиноциты усиленно секретируют вышеперечисленные цитокины и ряд хемокинов (ИЛ-8, GRO, MIP-1 α , MCP-1), обеспечивающих привлечение различных клеток иммунной системы в очаг воспаления. Приобретая черты иммунокомпетентных клеток, кератиноциты выполняют функцию резидентных макрофагов, однако включаются в реакцию гораздо раньше их [29]. При псориазе

дифференцировка кератиноцитов сопровождается значительными нарушениями в виде отсутствия зернистого слоя и появления паракератоза. Подобные изменения в программе клеточной дифференцировки транзитивно выражены при репаративных процессах, в частности при заживлении ран [17]. Таким образом, эпидермальный компонент играет важную роль в запуске и/или поддержании заболевания и вносит свой вклад в хронизацию псориазического процесса и его частые рецидивы [50—52].

Формирование клеточного инфильтрата в коже больных псориазом является следствием активации клеток иммунной системы. Многочисленными исследованиями подтверждено, что существенная часть мононуклеаров воспалительного инфильтрата представлена Т-клетками. Методом иммуногистохимического окрашивания Т-лимфоциты обнаружены между кератиноцитами на всем протяжении эпидермиса, а также в виде густых скоплений в дерме [53]. Следует подчеркнуть, что миграция Т-клеток в очаг воспаления в коже происходит не за счет их способности распознавать антиген, а обусловлена экспрессией комплекса молекул адгезии и цитокиновых рецепторов на их поверхности [24]. Субтипы Т-клеток в псориазических очагах распределены неоднородно: эпидермальные Т-лимфоциты представлены в основном CD8+ Т-лимфоцитами, большинство этих клеток специализировано для возврата (хоуминга) в эпителий, который осуществляется посредством экспрессии интегрина $\alpha\epsilon\beta7$, связывающего Е-кадхерин, ассоциированный с десмосомами [54]. Функция Т-клеток, присутствующих в эпидермисе, пока остается ясной. Существует мнение, что в эпидермисе присутствуют Т-клетки, имеющие рецептор (TCR), состоящий из γ - и δ -цепей (обычный TCR состоит из α - и β -цепей). В отличие от $\alpha\beta$ -Т-клеток, которым АГ презентуется в составе молекул МНС, $\gamma\delta$ -Т-клетки способны распознавать АГ без участия этих молекул, хотя такое распознавание является более примитивным [55]. Возможно, что кератиноциты, приобретающие в условиях активации способность к презентации АГ, представляют его эпидермальным Т-лимфоцитам, что способствует привлечению «актуальных» в данный момент времени клонов Т-клеток памяти [29].

Дермальные Т-лимфоциты представлены как фракцией CD4+, так и CD8+ Т-клеток, преобладающие которых, по-видимому, зависит от фазы заболевания. Считают, что разные субтипы CD8+ лимфоцитов могут либо выполнять супрессорно-цитотоксические функции, либо являются эффекторными клетками, способными поддерживать иммунное воспаление. В недавних исследованиях была установлена важная патогенетическая роль самостоятельной линии CD4+ клеток — Th17, секретирующих ИЛ-17 и ИЛ-22, принимающих участие в развитии воспалительной реакции [56—60]. Уста-

новлено, что большое количество Т-клеток экспрессирует маркеры НК-клеток. Это свидетельствует о том, что данные клетки также вовлечены в патогенез заболевания [17]. Большинство Т-клеток в пораженной коже — это Т-клетки памяти, которые экспрессируют кожный лимфоцитарный антиген (CLA) [61]. Поскольку инфильтраты из Т-лимфоцитов в пораженной коже больных псориазом состоят из тысяч клеток, существует мнение, что эти «регионы» могут функционировать как организованная лимфоидная ткань [17].

Наряду с увеличением количества Т-клеток в очагах пораженной кожи больных псориазом выявлено повышенное количество различных подтипов дендритных клеток, формирующих другой важный класс мононуклеаров: клеток Лангерганса, относящихся к типу незрелых дендритных клеток (iDC) [62], миелоидных CD83+ и DC-LAMP+ дендритных клеток (mDC) [63, 64], относящихся к зрелому типу дендритных клеток, а также менее многочисленной популяции плазмацитоидных дендритных клеток (pDC) [17, 65—67].

Нейтрофильные лейкоциты обнаруживают в очагах пораженной кожи в виде скоплений, локализованных в роговом слое (микроабсцессы Мунро). При некоторых клинических разновидностях псориаза эти скопления могут быть весьма внушительными, формируя спонгиозоформные пустулы, представляю-

щие собой мелкие полости в шиповатом слое, заполненные нейтрофильными лейкоцитами.

Большинство современных концепций патогенеза псориаза сфокусировано на повышении секреции провоспалительных цитокинов, которые секретируют все иммунокомпетентные клетки, участвующие в данном процессе [68, 69]. На уровне организма цитокины осуществляют связь между различными системами (иммунной, нервной, эндокринной), влияют на функциональную активность клеток, принимающих участие в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета [70]. Эти молекулы осуществляют межклеточную передачу сигналов, координируя практически все системные реакции организма, включая регуляцию иммунного ответа, воспаление, гемопоэз, заживление и регенерацию тканей [71—73]. Спектры биологической активности цитокинов могут перекрываться за счет их синергизма [74, 75]. При псориазе синтез цитокинов осуществляется различными типами клеток, что приводит к формированию цитокиновой сети [76, 77]. Во многих исследованиях установлено, что преобладающими при псориазе являются цитокины Th-1 профиля: ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-17 [68, 78], их основные биологические эффекты представлены в таблице.

Использование в терапии псориаза новых биологических препаратов модификаторов иммунного ответа, обладающих избирательным блокированием

Биологические эффекты цитокинов Th-1 профиля

Наименование	Какими клетками синтезируется	Биологический эффект
ФНО- α	Моноциты Макрофаги Эндотелиоциты Т-клетки Тканевые базофилы Активированные НК-клетки Кератиноциты	Активация клеток воспалительного инфильтрата. Индукция синтеза ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8. Увеличение экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах и мононуклеарах. Костимуляция Т- и НК-клеточной активации.
ИФН- γ	Активированные CD4+ клетки Th1-типа Активированные НК-клетки Эндотелиоциты	Повышение экспрессии молекул HLA II класса на клетках различного типа. Активация макрофагов и нейтрофилов. Повышение продукции ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15. Индукция экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 и молекул HLA-DR в кератиноцитах. Подавление экспрессии маркеров дифференцировки кератиноцитов (белков десмосом, компонентов роговой оболочки, цитокератинов). Влияние на дифференцировку Т-лимфоцитов.
ИЛ-2	Активированные клетки Th1 Активированные CD8+ клетки	Фактор роста для всех субпопуляций Т-лимфоцитов. Пролиферация наивных Т-клеток, независимая от АГ-стимуляции. Стимуляция выработки ИФН- γ и ФНО- α . Активация процессов репарации и регенерации тканей.
ИЛ-12	Макрофаги АПК Активированные В-клетки Кератиноциты	Инициация и развитие воспалительных заболеваний кожи. Повышение активности Т-клеток, НК-клеток, макрофагов, в том числе за счет повышения экспрессии цитокиновых рецепторов. Индукция развития Th1-лимфоцитов из наивных Т-клеток. Повышение продукции ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18, ФНО- α . Ускорение процесса созревания АПК.
ИЛ-17	Активированные CD4+ клетки Th1-типа	Повышение продукции ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8. Индукция экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 и молекул HLA-DR в кератиноцитах.

ем отдельных ступеней межклеточных взаимодействий, явилось подтверждением данной концепции. Многими зарубежными и отечественными исследователями отмечена хорошая переносимость и высокая клиническая эффективность этих препаратов [8—10, 79—82]. Однако описаны и случаи ухудшения состояния больных на фоне лечения биологическими препаратами [83, 84]. Существует необходимость продолжения наблюдения за пациентами, получающими таргентную терапию, для изучения отдаленных результатов, так как иммунная цепочка, прерывание которой осуществляется, например, через связывание ФНО- α , может оказаться не полностью «ФНО- α -зависимой» [17]. Подобные доводы можно привести и по отношению к другим биологическим препаратам. К тому же генетическая гетерогенность псориаза, вероятно, может приводить к неуловимым отличиям в формировании патогенетической цепочки, в связи с чем достаточно трудно предсказать заранее, как отреагирует пациент на терапию биологическими препаратами.

Таким образом, взаимодействие различных типов иммунокомпетентных клеток, опосредованное цитокиновым каскадом Th-1 типа, приводит к формированию характерного псориазического фенотипа: акантозу эпидермиса с удлинением межсосочковых эпидермальных выростов, формированию рогового слоя с признаками незаконченной дифференцировки (паракератозу) и развитием фокусных внутрироговых скоплений нейтрофильных гранулоцитов, отсутствию зернистого слоя, наличию дермальных лимфогистиоцитарных инфильтратов.

Факторы, выделяемые кератиноцитами, влияют на активацию иммунокомпетентных клеток, а продукты активированных иммунокомпетентных клеток изменяют функцию кератиноцитов. Хотя персистенция АГ объясняет хроническую активацию иммунной системы, нарушение функций различных типов регуляторных Т-клеток дает возможность предполагать наличие других факторов, способных активировать Т-клетки. В связи с тем что при прогрессировании заболевания полностью утрачивается связь первичного антигенного сигнала с конкретным участком кожного покрова, при длительной персистенции воспалительного процесса эффекторные клетки, сформировавшиеся в лимфатических узлах, могут мигрировать в любой другой очаг воспаления. Этим можно объяснить не только распространенность высыпаний (вплоть до эритродермии) при псориазе, но и вовлечение в процесс синовиальной ткани и развитие других клинических проявлений. Объединение исследований по определению эффективности биологических препаратов с изучением клеточных и молекулярных основ патогенеза позволит понять, каким образом иммунная цепочка изменяется при применении этих препаратов.

Литература

1. Клиническая дерматовенерология: гл.8 в 2т./под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т.II. С. 212—33.
2. Nickoloff B.J., Schröder J.M., von den Driesch P., Raychaudhuri S.P., Farber E.M., Boehncke W.H., Morhenn V.B., Rosenberg E.W., Schön M.P., Holick M.F. Is psoriasis a T-cell disease? // *Exp Dermatol.* 2000 Oct; Vol. 9, № 5, P. 359—75.
3. Lee M.R., Cooper A.J. Immunopathogenesis of psoriasis// *Australas J Dermatol.* 2006 Aug; Vol. 47, № 3, P. 151—9.
4. Liu Y., Krueger J.G., Bowcock A.M. Psoriasis: genetic associations and immune system changes// *Genes. Immun.* 2007; Vol. 8, № 1, P. 1—12.
5. Prinz J.C. The role of T cells in psoriasis// *J Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2003. Vol. 17, № 3, P. 257—70.
6. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis// *Lancet.* 2007 Jul 21. Vol. 370, № 9583, P. 263—71.
7. Горбуниев В.В. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений псориаза у больных с сопутствующей эссенциальной артериальной гипертензией// *Вестн. дерматол.* 1998. № 2. С. 51—53.
8. Бадокин В.В. Фактор некроза опухоли-альфа основная мишень патогенетической терапии псориаза и псориазического артрита// *Consilium medicum. Дерматология.* 2006. № 3. С. 27—31.
9. Курдина М.И. Антицитокиновая терапия псориаза — шаг в будущее// *Фарматека: Междунар. мед. журн.* 2004. № 7. С. 59—65.
10. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Эффективность инфликсимаба у больных псориазом// *Рус. мед. журн.* 2005. Т. 13, № 16. С. 1069—73.
11. Владимиров В.В. Современные методы лечения псориаза// *Дерматология/ приложение Consilium medicum.* 2000. № . С. 23—27.
12. Кочергин Н.Г., Кочергин С.Н., Смирнова Л.М. Итоги работы Первой всемирной конференции по псориазу и псориазическому артриту // *Рус. мед. журн.* 2006. Т. 14, № 15. С. 1151—55.
13. Ferrandiz C., Bordas X., Garcia-Patos V., Puig S., Pujol R., Smanidia A. Prevalence of psoriasis in Spain (epiderma project: phase I) // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2001; Vol. 15. P. 20—23.
14. Nevitt G.J., Hutchinson P. E. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. // *Br. J. Dermatol.* 1996; Vol. 135. P. 533—537.
15. Langley R.G., Krueger G.G., Griffiths C.E. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life // *Ann Rheum. Dis.* 2005; Vol. 64 (Suppl. 2): ii18—23; discussion ii24—25.
16. Schon M.P., Boehncke W.H. Psoriasis // *N. Engl. J. Med.* 2005; Vol. 352. P. 1899—1912.
17. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis // 2007. *Nature.* Vol. 445, № 22. P. 866—72.
18. Катунина О.Р. Иммунная система кожи и её роль в патогенезе псориаза // *Вестн. дерматол.* 2005. № 1. С. 19—22.
19. Катунина О.Р. Иммуноморфологическая характеристика клеток воспалительного инфильтрата у пациентов с псориазом // *Вестн. дерматол.* 2005. № 2. С. 25—28.
20. Калинина Н.М., Кетлинский С.А. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия // *Профессиональная медицина*, 2008.
21. Pasare C., Medzhitov R. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity // *Microbes Infect.* 2004. Vol. 6, № 15. P. 1382—87.
22. Pasare C., Medzhitov R. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity // *Adv.Exp.Med.Biol.* 2005. Vol. 560. P. 11—8.
23. Rakoff-Nahoum S., Medzhitov R. Role of toll-like receptors in tissue repair and tumorigenesis // *Biochemistry.* 2008. Vol. 73, № 5. P. 555—61.
24. Ярилин А.А. Иммунные процессы в коже // *Косметика и медицина.* 2006. № 1. С. 30—41.
25. Janeway C.A., Medzhitov R. Innate immune recognition // *Annu. Rev.Immunol.* 2002. № 20. P. 197—216.
26. Kopp E.B., Medzhitov R. The Toll-receptor family and control of innate immunity // *Curr. Opin. Immunol.* 1999. Vol. 11, № 1. P. 13—28.
27. von Andrian UH, Mackay CR. T-cell function and migration: two sides of the same coin // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1020—1034.
28. Anjuro F., del Hoyo G.M., Martin P., Ardavin C. Langerhans cells develop from a lymphoid-committed precursors // *Blood.* 2000. Vol. 96. P. 1633—37.
29. Ярилин А.А. Кожа и иммунная система // *Эстетическая медицина.* 2003. Т. 2. № 2. С. 112—121.

30. Banchereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and the control of immunity // *Nature*. 1998. Vol. 392. P. 245—52.
31. Robert C., Kupper T. S. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 1817—1828.
32. Kunkel E.J., Boisvert J., Murphy K., et al. Expression of the chemokine receptors CCR4, CCR5, and CXCR3 by human tissue-infiltrating lymphocytes // *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 160. P. 347—355.
33. Janssen G.H., Tangelder G.J. Oude Egbrink M.G., Reneman R.S. Spontaneous leukocyte rolling in venules in untramatized skin of conscious and anesthetized animals // *Am. J. Physiol.* 1994. Vol. 267. P. 1199—204.
34. Kupper T.S., Fuhlbrigge R.C. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences // *Nature reviews*. 2004. Vol. 4. P. 211—22.
35. Nikoloff B.J., Qin J.Z., Nestle F.O. Immunopathogenesis of psoriasis // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2007. Vol. 33, № 1—2. P. 45—56.
36. Hodge L., Comaish J. S. Psoriasis: current concepts in management // *Drugs*. 1977. Vol. 13. P. 288—296.
37. Voorhees J.J. Pathophysiology of psoriasis // *Annu Rev. Med.* 1977. Vol. 28. P. 467—473.
38. Barker J.N. Psoriasis as a T cell-mediated autoimmune disease // *Hosp. Med.* 1998. Vol. 59. P. 530—533.
39. Ozawa M., Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis // *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy*. 2004. Vol. 3. P. 137—144.
40. Mueller W., Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis // *N. Engl. J. Med.* 1979. Vol. 301. P. 555.
41. Nicolas J.F., Chamchick N., Thivolet J., Wijdenes J., Morel P., Revillard J.P. CD4 antibody treatment of severe psoriasis // *Lancet*. 1991. Vol. 338. P. 321.
42. Prinz J., Braun-Falco O., Meurer M. et al. Chimaeric CD4 monoclonal antibody in treatment of generalized pustular psoriasis // *Lancet*. 1991. Vol. 338. P. 320—321.
43. Gottlieb S.L., Gilleaudeau P., Johnson R. et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis // *Nat. Med.* 1995. Vol. 1. P. 442—447.
44. Eedy D.J., Burrows D., Bridges J.M., Jones F.G. Clearance of severe psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation // *BMJ*. 1990. Vol. 300. P. 908.
45. Gardembas-Pain M., Ifrah N., Foussard C., Boasson M., Saint Andre J.P., Verret J.L. Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation // *Arch. Dermatol.* 1990. Vol. 126. P. 1523.
46. Nickoloff B.J., Kunkel S.L., Burdick M., Strieter R.M. Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model // *Am. J. Pathol.* 1995. Vol. 146. P. 580—588.
47. Ярилин А.А. Кожа как часть иммунной системы. *Materia medica*. 1994. № 2. С. 7—36.
48. Pivarsci A., Bodai L., Réthi B. et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes // *Internat. Immunol.* 2003. Vol. 15, № 6. P. 721—730.
49. Sebastiani S., Albanesi C., De P. O. et al The role of chemokines in allergic contact dermatitis // *Arch. Dermatol.* 2002. Vol. 293. P. 552—59.
50. Маркушева Л.И., Самсонов В.А., Саруханова А.Г., Саватеева М.В. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом // *Вестн. дерматол.* 2004. № 4. С.
51. Albanesi C., De Pita J., Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes // *Clin. Dermatol.* 2007. Vol. 25, № 6. P. 581—8.
52. Tschachler E. Psoriasis: the epidermal component // *Clin Dermatol.* 2007. Vol. 25, № 6. P. 589—95.
53. Krueger J.G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. Vol. 46. P. 1—23.
54. Ferenzi K., Burack L., Pope M., Krueger J.G., Austin L.M. CD69, HLA-DR and the IL-2R identify persistently activated T-cells in psoriasis vulgaris lesional skin: blood and skin comparisons by flow cytometry // *J. Autoimmun.* 2000. Vol. 14. P. 63—78.
55. mirardi M., Hayday A.C. Immunosurveillance by $\gamma\delta$ T cells: focus on the murine system // *Chem. Immunol. Allergy*. 2005. Vol. 86. P. 136—50.
56. Hueber A.J., McInnes I.B. Immune regulation in psoriasis and psoriatic arthritis // *Recent developments Immunol. Lett* // 2007 Sep., Vol. 25.
57. van Beelen A.J. et al. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 7, № 5. P. 374—81.
58. Sabat R., Sterry W., Philipp S., Wolk K. Three decades of psoriasis research: where has it led us? // *Clin. Dermatol.* 2007 Nov.—Dec. Vol. 25, № 6. P. 504—9.
59. Lowes M.A., Kikuchi T. et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T-cell // *J. of Investigative dermatol.* 2008. Vol. 128. P. 1207—11.
60. Boniface K., Blom B., Liu Y.J., de Waal Malefyt R. From interleukin-23 to T-helper 17 cells: human T-helper cell differentiation revisited // *Immunol. Rev.* 2008. Vol. 226. P. 132—46.
61. Fuhlbrigge R.C., Kieffer J.D., Armerding D., Kupper T.S. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T-cells // *Nature*. 1997. Vol. 389. P. 978—81.
62. Mc Gregor J.M., Barker J.N., Ross E.L., McDonald D.M., Epidermal dendritic cells in psoriasis possess a phenotype associated with antigen presentation: in situ expression of beta-2-integrins // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992. Vol. 27. P. 383—8.
63. Abrams J.R., Kelley S.L., Hayes E., Kikuchi T., Brown M.J., Kang et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin reverses the cellular pathology of psoriasis plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells // *J. exp. Med.* 2000. Vol. 192. P. 681—94.
64. Koga T., Duan H., Urabe K., Furue M. In situ localization of CD83-positive dendritic cells in psoriatic lesions // *Dermatology*. 2002. Vol. 204. P. 100—3.
65. Wollenberg A., Wagner M., Gunther S., Towarowski A., Tuma E., Moderer M. et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammation skin diseases // *J. Invest. Dermatol.* 2002. Vol. 119. P. 1096—102.
66. Jariwala S.P. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis // *Arch. Dermatol.* 2007. Vol. 299, № 8. P. 359—66.
67. Udey M.C. skin Dendritic cells in immunity and autoimmunity // *JID symposium proceedings*. 2004. Vol. 9. № 1. P. 15—17.
68. Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: concepts of pathogenesis // *Annals of the Rheumatic diseases*. 2005. Vol. 64. P. 30—36.
69. Курдина М.И. Антицитокиновая терапия — новое направление в лечении псориаза // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005. № 1. С. 3—8.
70. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. С-Пб. Фолиант 2008.
71. Ляшенко А.А. Цитокины и молекулярные основы заболеваний старческого возраста // *Клиническая геронтология: Ежеквартальный научно-практический журнал*. 2003. Т. 9, № 3. С. 45—54.
72. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // *Цитокины и воспаление*. 2002. № 1. С. 9—16.
73. Белова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи // *Имунопатол., аллергол., инфектол.* 2008. № 1. С. 41—55.
74. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // *Практическая онкология*. 2007. Т. 8, № 4. С. 211—18.
75. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // *Цитокины и воспаление*. 2007. № 2. С.
76. Wojas-Pelc A., Ciszek M., Kurnyta M., Marcinkiewicz J. Cytokine network in psoriasis. Cross-talk between keratinocytes and cells // *Centr. Eur. J. Immunol.* 2006. Vol. 31, № 3—4. P. 111—16.
77. Nickoloff B.J., Xin H., Nestle F.O. Qin J.Z. The cytokine and chemokine network in psoriasis // *Clin. Dermatol.* 2007. Vol. 25, № 6. P. 568—73.
78. Lew W., Bowcock A.M., Krueger J.G. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and «type 1» inflammatory gene expression // *Trends. Immunol.* 2004. Vol. 25. P. 295—305.
79. Jullien D., Prinz J.C., Langley R.G., Caro I., Dummer W., Joshi A., Dedrick R., Natta P. T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with efalizumab (Raptiva): mechanisms of action // *Dermatology*. 2004. Vol. 208, № 4. P. 297—306.
80. Lee M.R., Cooper A.J. Biologic agents in psoriasis // *Australas Dermatol.* 2006. Vol. 47, № 4. P. 217—29.
81. Gottlieb A.B. Psoriasis: Emerging Therapeutic strategies // *Nature Reviews Drug. Discovery*. 2005. № 1. P. 19—34.
82. Кубанов А.А., Магушевская Ю.И. Опыт применения препарата Инфликсимаб в лечении больных псориазом тяжелого течения // *Вестн. дерматол.* 2008. № 6. С. 81—86.
83. Sfikakis P.P., Iliopoulos A., Elezoglou A., Kittas C., Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical reaction // *Arthritis Rheum.* 2005 Aug. Vol. 52, № 8. P. 2513—8.
84. Richetta A., Mattozzi C., Carlomagno V., Maiani E., Carboni V., Giancristoforo S., D'Epiro S., Bruni F., Calvieri S. A case of infliximab-induced psoriasis // *Dermatol. Online J.* 2008 Nov. Vol. 15, № 14(11). P. 9.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.А. ХРЯНИН, О.В. РЕШЕТНИКОВ, Л.А. КОЛОМИЕЦ

New horizons for the prevention of the papilloma viral infection

A.A. KHRYANIN, O.V. RESHETNIKOV, L.A. KOLOMIYETS

Об авторах:

А.А. Хрянин — профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии НГМУ, г. Новосибирск, д.м.н.

О.В. Решетников — ведущий научный сотрудник НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск, д.м.н.

Л.А. Коломиец — заведующий отделением гинекологии НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск, д.м.н., профессор

В обзоре представлены современные взгляды на вирус папилломы человека (ВПЧ), включая эпидемиологические, иммунологические и социально-экономические аспекты, а также меры специфической и неспецифической профилактики этой инфекции. В настоящее время папилломавирусная инфекция считается главным этиологическим фактором возникновения рака шейки матки, который является первой по частоте причиной онкологической смертности у женщин репродуктивного возраста. Приводятся данные об иммунологических нарушениях, развивающихся при инфицировании ВПЧ, что обуславливает проведение местной и системной профилактики. Представлен спектр вакцин, разрешенных к применению в РФ, эффект которых доказан в многоцентровых исследованиях.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, эпидемиология, качество жизни, иммунология, профилактика, вакцина.

The review presents the current points of view regarding the human papilloma viral infection including epidemiological, immunological, social and economic aspects as well as measures for the specific and non-specific prevention of the infection. Today the papilloma viral infection is considered as the key etiologic factor for developing the cervical carcinoma, which ranks first by the death rate among women of childbearing potential who die because of cancer. The data on immunological disorders in case of the human papilloma viral infection are given, which substantiates topical and systemic prevention. A range of vaccines approved in the Russian Federation, the effect of which was proved in the course of multi-center trials, is presented.

Key words: human papilloma viral infection, epidemiology, quality of life, immunology, prevention, vaccine.

Вирусные инфекции в настоящее время представляют собой наиболее значимую проблему для здоровья человека, учитывая высокую заболеваемость, большое их разнообразие, как правило, пожизненное течение и отсутствие специфического лечения. Поэтому значение первичной профилактики в медицине занимает важнейшее место в предупреждении вирусных инфекций в глобальном масштабе.

Папилломавирусная инфекция приобретает все большее распространение в мире: по данным ВОЗ, ежегодно в мире диагностируется около 2,5—3 миллионов случаев. Помимо заболеваний (аногенитальные бородавки, папилломатоз), которые являются прямым следствием генитальной папилломавирусной инфекции, имеется онкологическая патология, вызываемая этим вирусом. К ней в первую очередь следует отнести рак шейки

матки (РШМ), основным этиологическим фактором которого является вирус папилломы человека (ВПЧ). Роль определенных типов ВПЧ в возникновении РШМ общепризнана, а РШМ в последнее время относится к заболеваниям, передаваемым половым путем. Количество случаев злокачественных новообразований, связанных с ВПЧ-инфекцией, в мире в 2002 г. составило более полумиллиона, при этом на долю ВПЧ 16-го и 18-го типов пришлось более трехсот тысяч случаев [1]. Среди них в 100% случаев РШМ был обусловлен ВПЧ. В свою очередь РШМ составляет 93,5% всех случаев ВПЧ-ассоциированных опухолей. Более 70% случаев РШМ вызваны ВПЧ 16-го и 18-го типов. ВПЧ также обуславливает развитие рака вульвы, влагалища, ануса, ротоглотки и ротовой полости (в совокупности в 6,5% случаев, табл. 1) [1]. Несомненным успехом современной медицины является выявление этиологической роли вирусов (в частности ВПЧ) в онкогенезе [2], за которое Харальду цур Хаузену в 2008 году была вручена Нобелевская премия по медицине и физиологии.

Таблица 1

Случаи злокачественных новообразований, связанных с ВПЧ-инфекцией, в мире в 2002 г. [1]

Показатели	Вызваны ВПЧ			% от всех случаев ВПЧ-ассоциированных опухолей	Вызваны ВПЧ 16/18	
	анатомическая локализация	всего опухолей	%		случаи	%
Шейка матки	492 800	100	492 800	93,5	70	344 900
Вульва, влагалище	40 000	40	16 000	3,0	80	12 800
Анус	15 900	90	14 300	2,7	92	13 100
Ротоглотка	9 600	12	1 100	0,2	91	1 000
Ротовая полость	98 400	3	2 900	0,5	97	2 800
Всего			527 100			374 600

Таблица 2

Общая распространенность ВПЧ у женщин с нормальными показателями цитологического исследования в разных регионах мира [3]

Регионы мира	Число обследованных	Распространенность (%)
Всего	157 879	10,4
Африка	6 226	22,1
Америка	40 399	13,0
Европа	70 129	8,1
Азия	41 125	8,0

Распространенность ВПЧ

Генитальная папилломавирусная инфекция является наиболее распространенной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП), среди женщин во всем мире. ВПЧ характеризуется широким спектром распространения, включая слизистые оболочки шейки матки, вагины, вульвы и ануса [1, 3]. Среди женщин, не имеющих симптоматики, инфекция выявляется в 2—44% в зависимости от возраста, географического региона и социально-экономического уровня в популяции. В результате метаанализа 78 научных исследований, проведенных по всему миру, установлено, что общая распространенность ВПЧ у женщин с нормальными показателями цитологического исследования составила 10,4% со значительными различиями между регионами (табл. 2) [3].

Анализ показал также, что частота выявления инфекции была наибольшей среди молодых женщин и снижалась у лиц среднего возраста, вновь увеличиваясь у женщин старше 65 лет. Появление этого 2-го пика неясно, однако предполагается ряд возможных объяснений:

1. Реактивация ранее нераспознанной инфекции происходит из-за снижения типоспецифического иммунитета или гормональной перестройки во время менопаузы;

2. Наличие полового контакта с новым партнером в среднем возрасте;

3. Вероятен и так называемый когортный эффект, т. е. разные поколения женщин по-разному относились к случайным половым связям, имелась разная доступность средств барьерной контрацеп-

ции. Изменения сексуальной морали коснулись и разных социальных групп.

Географические и социокультурные особенности сексуального поведения женщин и их партнеров-мужчин, несомненно, вносят свой вклад в частоту заболеваемости, особенно в старших возрастных группах. Так, 80% мужчин и 65% женщин в возрасте 40—80 лет остаются сексуально активными, за исключением азиатских популяций.

У мужчин методы, основанные на определении ДНК, обнаруживают ВПЧ в уретре, анальной слизистой и ротовой полости примерно в 3,5—45%. Однако в целом в сравнительных исследованиях частота обнаружения ВПЧ у мужчин в 2—3 раза ниже, чем у женщин. Причиной этого может быть недостаточная пока валидизация диагностических тест-систем у мужчин и трудность получения материала.

Доказательствами прямого пути передачи вируса при половом контакте являются следующие: возникновение аногенитальных бородавок у партнера; заражение обоих партнеров одним типом вируса; крайне редкая заболеваемость у женщин, никогда не практиковавших вагинальные контакты; выявленная во многих исследованиях ассоциация инфицирования ВПЧ с количеством половых партнеров в течение жизни и у мужчин, и у женщин в равной степени; и, наконец, высокий риск заражения с новым половым партнером.

Существуют и другие пути передачи, например, орально-генитальный или анальный, а также при рукопожатии, так как в отдельных случаях ВПЧ обнаруживается на подушечках и под ногтями паль-

цев рук, однако последний путь передачи не имеет существенного значения. Имеются сведения о возможности заражения генитальной инфекцией ВПЧ через пол и сидения в помещениях для купания общего пользования, однако это встречается крайне редко, как и перинатальный путь передачи ВПЧ от инфицированной матери ребенку [3]. Инфицирование ВПЧ может произойти при соприкосновении кожи при генитальном контакте [4, 5], даже если имел место не проникающий половой контакт [5, 6].

В настоящее время известно, что использование презервативов не гарантирует 100% защиты, а только снижает риск передачи ВПЧ [5—8]. Особенно это относится к презервативам 1-й генерации, которые имеются в России (в Европе доступны презервативы 3-й генерации), поэтому становится очевидным, что столь популярный индивидуальный метод профилактики ИППП не обеспечивает выраженной защиты в отношении вирусных инфекций даже при правильном и постоянном его использовании.

Среди факторов риска заражения ВПЧ на первом месте стоит ранний сексуальный дебют. Однако эта ассоциация считается не столь однозначной, поскольку раннее начало половой жизни может быть маркером рискованного сексуального поведения, как большое число половых партнеров в течение жизни или конкурентное партнерство. Кроме того, не исключена роль биологических механизмов: незрелость шейки матки, неадекватная продукция протективной цервикальной слизи и шеечная эктопия, которые могут являться предрасполагающими факторами инфицирования у подростков.

Обычно ВПЧ-инфекция носит временный характер, и при первичном проникновении вируса в организм человека самоизлечение может наступить через 6—8 мес. Антитела к ВПЧ перестают выявляться через 1—1,5 года у 70—80% инфицированных женщин. Однако период реконвалесценции затягивается при повторных заражениях типами ВПЧ высокого риска, при инфекции несколькими типами папилломавирусов, а также при увеличении возраста пациентки.

Качество жизни и ВПЧ

Экономический ущерб от ВПЧ трудно переоценить: так, только в США ежегодные затраты на здравоохранение, связанные с ВПЧ и ассоциированные с ним заболевания, составляют 2,3—4,6 миллиарда долларов. По этому показателю инфекция занимает второе место после ВИЧ среди ИППП.

Кроме того, ВПЧ существенно снижает качество жизни инфицированных лиц, включая широкий спектр эмоциональных, социальных и сексуальных проблем [9]. Во-первых, несмотря на отсутствие летальных случаев, аногенитальные бородавки наносят существенный вред здоровью, снижают качество интимной жизни пациентов, требуют длительного лечения и весьма часто рецидивируют независимо от метода лечения. Во-вторых, у жен-

щин с выявленной ВПЧ-инфекцией возникают серьезные психологические нарушения, включающие страх, стресс, снижение самооценки, чувство вины, тревожность в отношении будущего негативного исхода инфицирования. Наконец, у женщин с диагностированным раком шейки матки показатели качества жизни достигают наибольшего снижения и обусловлены не только самим злокачественным процессом, но и объемом противоопухолевого лечения, включающим как хирургический, так и лучевой и химиотерапевтический компоненты.

ВПЧ и иммунный ответ

ВПЧ относится к семейству папилломавирусов (*Papillomaviridae*), группе *Papillomavirus*. Диаметр вирусных частиц составляет 55 нм. Вирус не имеет внешней оболочки. Капсид вируса состоит из 72 капсомеров. Его генетический материал представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК длиной около 8000 пар оснований. Одна из нитей ДНК содержит 9 открытых рамок считывания, которые потенциально кодируют до 10 протеинов, и регуляторный участок генома.

ВПЧ является чисто эпителиотропным вирусом и способен поражать клетки эпителия эктодермального происхождения (кожа, слизистые половых органов, ануса, ротовой полости). Характерная особенность вируса заключается в его способности вызывать пролиферацию эпителия кожи и слизистых оболочек.

В 1976 г. Мейзелс и Фортин впервые наблюдали появление коилоцитов при поражении многослойного плоского эпителия вирусами папиллом. Коилоциты представляют собой цитопатические изменения в дифференцирующихся кератиноцитах и являются наиболее легко определяемым морфологическим маркером репродукции ВПЧ. По данным электронной микроскопии, в них присутствуют капсидный антиген и цельные вирионы [10].

В последние два десятилетия выяснено, что поздние гены L1 и L2 кодируют структурные белки вириона. Три ранних гена E1, E2, E4 контролируют функции, необходимые для репродукции вируса, причем E2 обладает функциями регулятора транскрипции вирусной ДНК. Гены E5, E6 и E7 обладают активностью, стимулирующей пролиферацию и трансформацию клеток. В ходе опухолевой прогрессии кольцевой вирусный геном часто интегрирует в геном клетки путем разрыва ДНК и утраты генов E2, E4, E5 и частично L2. В клеточный геном встраиваются регуляторная область URR и гены E6 и E7, которые постоянно экспрессируются в опухолевой ткани. Таким образом, в опухолевых клетках отсутствует продукция вирусных частиц и для поддержания трансформированного фенотипа достаточно активности генов E6 и E7. Интеграция ДНК ВПЧ неспецифична, происходит в различные участки генома, часто в участки повышенной хрупкости хромосом. Длительное время интеграция вирусной ДНК рассматривалась как необходимое условие прогрессии цервикальных дисплазий в РСМ. [11].

Прогрессия клеток, содержащих ВПЧ в дисплазии слабой и тяжелой степени, с последующей малигнизацией и инвазией опухолевых клеток определяется нарушением контрольных механизмов защиты хозяина. Имунная система особенно важна для контроля папилломавирусной инфекции. Активная роль иммунной системы в предотвращении возникновения РШМ подтверждается тем, что больные с нарушениями иммунной системы и иммунодефицитом имеют большую частоту ВПЧ ассоциированных дисплазий и РШМ. По разным данным, от 32 до 50% ВИЧ-инфицированных женщин имеют CIN. У женщин, получавших длительное время иммунодепрессанты при трансплантации органов, наблюдается повышение частоты выявления инфекции ВПЧ в 9 раз, а скорости прогрессии CIN в 17 раз по сравнению с общей популяцией [12].

Показано, что в регрессию CIN вовлечены механизмы гуморального и клеточного иммунного ответов с участием Т-хелперов. Распознавание ВПЧ-антигенов продуктами генов основного комплекса гистосовместимости HLA I и II класса необходимо для элиминации вирусинфицированных клеток. Поскольку гены HLA I и II класса отличаются генетическим полиморфизмом, предполагают, что иммунологическая чувствительность к инфекции ВПЧ генетически предопределена и может быть важна для прогрессии CIN и РШМ. Многочисленные исследования, проведенные в различных популяциях, показали, что среди женщин с CIN и РШМ чаще встречаются женщины с определенными вариантами генов HLA I и II класса. Однако частота распространения того или иного варианта HLA I и II классов варьирует в различных популяциях. Тем не менее наиболее часто встречается ассоциация между наличием В1* аллелей HLA II класса DR B1* 1501 и DQ B1* 0602 и инфекцией ВПЧ 16-го типа [13]. Поскольку эти аллели чаще встречаются не только среди больных РШМ, но и у «здоровых» женщин с инфекцией ВПЧ 16-го типа, они, по-видимому, обуславливают длительную персистенцию вируса в организме. Высокие титры ВПЧ 16 у больных раком *in situ* женщин выявляются в течение ряда лет еще до появления цитологических изменений. Таким образом, на начальном этапе инфекции ВПЧ-нарушения в иммунном ответе могут способствовать длительной персистенции вируса в относительно высоких титрах. На основании данных Шведского онкологического регистра показано существование генетической предрасположенности к цервикальному раку: риск РШМ достоверно выше (вдвое) у сестер по сравнению со сводными сестрами или падчерицами [14].

Однако гены, ответственные за эту предрасположенность, пока не выявлены. Существует путь блокировки транскрипции ДНК ВПЧ, запускаемый паракринной стимуляцией клеток эпителия шейки матки макрофагами и цитокинами, в частности фактором некроза опухолей альфа (TNF α). Это приводит к индукции эндогенного синтеза интерферона β и модификации транскрипционного фактора AP1, взаимодействующего с промотором ВПЧ. Предполагают, что

модификация фактора AP1 влияет на транскрипцию ВПЧ высокого риска на ранних стадиях канцерогенеза. В иммортализованных клетках транскрипционный фактор AP1 состоит из гомодимера c-jun/c-jun, а обработка TNF α приводит к сдвигу с образованием гетеродимера c-jun/fra 1 и подавлению транскрипции ВПЧ. Суперэкспрессия c-fos в иммортализованных клетках вызывает образование гетеродимера c-jun/c-fos и малигнизацию соответствующих клонов. Однако этот путь не функционирует в опухолевых клетках, так как сигнальный каскад TNF α прерывается при злокачественной трансформации [15].

В 80-е годы XX века стали появляться сообщения о связи инфицирования папилломавирусами и онкологическими заболеваниями шейки матки у женщин, которые вскоре были доказаны убедительной статистикой [16, 17].

В тканях эпителиальных дисплазий шейки матки обнаруживаются эписомальные формы ДНК папилломавирусной инфекции. В большинстве случаев рак шейки матки определяется в интегрированной форме. Предполагают, что процесс интеграции составляет собой механизм прогрессии от дисплазии тяжелой степени к раку, который первоначально носит поликлональный характер и развивается на фоне недостаточности функционирования клеточного звена иммунной системы. Риск злокачественного перерождения связан с несколькими типами папилломавирусной инфекции.

Сложность изучения разных типов вируса заключается в том, что зачастую трудно идентифицировать отдельно взятый тип для изучения ассоциации с раком, преимущественно с раком шейки матки. Однако в недавно опубликованной (2007) монографии Международного агентства по исследованию рака указывается, что канцерогенными для человека могут быть вирусы высокого онкогенного риска [18]. Это — типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68. Отмечено, что 16-й тип наиболее часто встречается в ткани плоскоклеточного рака шейки матки, а 18-й тип — в ткани железистого рака — аденокарциномы [18].

Онкогенные ВПЧ и рак шейки матки

РШМ в мире является третьей по частоте причинной смертности женщин от рака после рака молочной железы и рака легкого [19]. Для здравоохранения Российской Федерации РШМ является также значимой проблемой и занимает 5-е место в структуре онкологических заболеваний, а среди женщин социально активного и благоприятного для рождения детей возраста (15—40 лет) РШМ является наиболее важной причиной онкологической смертности [20].

Среди основных причин РШМ следует выделить вирусные инфекции (ВПЧ — 16, 18, 31, 45 типы), раннее начало половой жизни, беспорядочные половые связи, травмы шейки матки в родах, курение. Наиболее часто РШМ регистрируется в возрастных группах старше 45 лет [21].

В последние годы обозначилась тенденция роста заболеваемости РШМ у женщин в возрастной группе до 29 лет. В России за последние 10 лет прирост заболеваемости РШМ в возрастной группе до 29 лет составил 150%. В городе Новосибирске первичная регистрация злокачественных новообразований шейки матки с 2005 года возросла на 4% и составила в 2007 году 15,1% на 100 тыс. населения, а смертность от этой патологии с 2005 года увеличилась на 40%. Ежегодно в городе Новосибирске выявляется более 110 новых случаев РШМ, отмечается и высокий уровень смертности от РШМ в течение первого года после выявления заболевания — 21,7% в 2007 году (при среднероссийском показателе 16,3%). В 2007 году среди впервые выявленных больных РШМ III стадия установлена в 33% случаев (РФ — 28,8%), IV стадия — в 12,1% случаев (РФ — 10,1%). Таким образом, в Новосибирске отмечается высокий удельный вес запущенных стадий заболевания — более 45% в 2007 году. При этом пятилетняя выживаемость составила 67,6% (то есть 32,4% женщин не проживает пяти лет после постановки диагноза).

Имеющаяся тенденция роста запущенных случаев объясняется недостаточно развитой системой скрининга на ВПЧ-инфекции женского населения, которая связана с развитием РШМ в 100% (а с раком вульвы — в 40%). Как следствие, в Новосибирске низкие показатели выявляемости РШМ при профилактических осмотрах — довольно низкие. Из впервые диагностированных случаев РШМ при плановых осмотрах в 2007 году выявлено только 19,1%, что значительно ниже даже среднероссийских цифр (РФ — 28,3%).

Преждевременная смерть от РШМ наступает у женщин в наиболее активный период жизни, когда они занимаются воспитанием детей, заняты карьерой, активно участвуют в социальной жизни и вносят вклад в развитие общества. В Российской Федерации от РШМ ежегодно умирают более 6000 женщин. Проблема профилактики РШМ во всем мире в настоящее время решается с помощью вакцинопрофилактики против ВПЧ.

Риск злокачественного перерождения связан с несколькими типами папилломавирусной инфекции. Их обозначают как вирусы высокого онкогенного риска. Наиболее распространенные генотипы ВПЧ в этиологии РШМ — это ВПЧ 16, 18, 45 и 31. ВПЧ 16 и 18 вызывают более 70% случаев возникновения РШМ. ВПЧ 16, 18, 45 и 31 вызывают более 90% случаев развития аденокарциномы [22, 23, 24].

К вирусам низкого риска относят 5 типов — 6, 11, 42, 43, 44. В Российской Федерации зарегистрированы две профилактические вакцины (Гардасил и Церварикс), позволяющие предотвратить инфицирование онкогенными типами (16 и 18) вируса папилломы человека и, таким образом, защитить женщин от РШМ.

В настоящее время ряд зарубежных стран уже разработали национальные рекомендации по массовой вакцинации с целью профилактики рака шейки матки. В 54 странах мира, в том числе и в Евро-

пе, США, Австралии, Канаде, вакцинопрофилактика рака шейки матки включена в национальный календарь прививок [19].

Перспективы вакцинации против ВПЧ

В настоящее время оценить эффективность вакцинации против ВПЧ очень сложно. В то же время проведение рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований с участием девушек-подростков и молодых женщин показали многообещающие результаты использования двух зарегистрированных вакцин (Гардасил, Церварикс).

Комбинированный анализ результатов исследования и последующего 5-летнего наблюдения за привитыми вакциной Гардасил и более чем семилетнего периода наблюдения за привитыми вакциной Церварикс показал 100% защиту от цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени — CIN2+ [25, 26]. Дополнительно было показано, что вакцинация обеспечивает перекрестную защиту у 40,6% вакцинированных в отношении любых цитологических нарушений, вызванных другими онкогенными типами вируса. Максимальная выраженность иммунного ответа отмечалась сразу по завершении курса вакцинации. В исследовании длительного наблюдения было показано, что серологический ответ на введение двухвалентной вакцины был в 2 раза выше у девочек 10—14 лет, чем у женщин 15—25 лет, что указывает на целесообразность прививок в более раннем возрасте [27]. Актуальным остается вопрос об эффективности вакцинации женщин более зрелого возраста, учитывая, что средний возраст больных РШМ в настоящее время составляет 54,6 года.

Несмотря на положительные результаты клинических исследований вакцин, реальные последствия широкомасштабной вакцинации, которая приведет к снижению заболеваемости злокачественной патологией, ассоциированной с ВПЧ, станут достоянием общественности не ранее, чем через два десятилетия. В то же время, как показывают результаты математического моделирования, внедрение вакцинации позволит существенно снизить заболеваемость РШМ в развитых странах. Например, вакцинация 75—100% населения Германии позволит через 15 лет снизить заболеваемость РШМ на 53—70%. Безусловно, вакцинация не может подменить собой скрининговые программы и не решает проблем женщин старше 26 лет, однако она позволит значительно снизить заболеваемость и смертность от ВПЧ-ассоциированных заболеваний, сократить расходы здравоохранения за счет увеличения интервала в скрининговых программах.

В то же время остается ряд вопросов медицинского, экономического, общеобразовательного и психологического характера вакцинации против ВПЧ, которые требуются еще решить. Безусловно, это вопросы организационного плана, решение которых способствовало бы включению вакцинации против ВПЧ в государственные программы вакцинации населения. Наиболее приемлемым возрастным периодом для вакцина-

ции подростков в России, возможно, будет определен возраст 10—14 лет, когда отсутствует существенная «прививочная нагрузка», имеется минимальный риск предшествующего инфицирования и максимально высока иммуногенность вакцины [18]. Важное значение имеет изучение экономической эффективности программ массовой иммунизации против ВПЧ. Для стран с низким подушевым доходом (менее 825 долларов США на одного человека) при массовой иммунизации экономически обоснованной будет цена вакцины менее 60 долларов США (в настоящее время 360 долларов США) [28]. Важным является повышение общего образовательного уровня как среди врачей акушеров-гинекологов, онкологов, педиатров, так и среди женского населения о необходимости вакцинации против ВПЧ. Анализ уровня знаний врачей о ВПЧ в европейских странах и России показал, что в Европе 85% гинекологов и 93% педиатров знают, что ВПЧ является причиной развития РШМ, в России — только 21%. В Европе 93% врачей имеют информацию о профилактической вакцине против ВПЧ, в России — 28%. Достаточно низким остается и уровень знаний об этой проблеме среди женского населения. Опрос более 5000 женщин в различных странах Европы показал, что только 17% из них знают, что ВПЧ вызывает РШМ, 17% отметили, что основным путем передачи инфекции является половой. В России из 587 опрошенных женщин только 4% считали ВПЧ причиной развития РШМ. Интерес к проблеме вакцинации и желание вакцинироваться проявили 85—90% женщин европейских стран, в РФ большинство женщин не знают о профилактических вакцинах против ВПЧ [29]. Также требуется дальнейшее изучение возможности формирования коллективного иммунитета в отношении онкогенных типов ВПЧ — решение вопроса о необходимости вакцинации подростков мужского пола и мужчин, целесообразности создания мультивалентной вакцины.

Несмотря на многие еще нерешенные вопросы, полученные и накапливаемые в настоящее время, данные позволяют уже сейчас рассматривать вакцинацию как вполне реальный путь борьбы с РШМ в качестве первичной профилактики.

Профилактика ВПЧ у женщин старше 26 лет

Возможности неспецифической профилактики папилломавирусной инфекции у женщин старше 26 лет связаны с использованием спрея Эпиген интим («Хеминова Интернациональ С.А.», Испания), который можно использовать как наружно, так и интравлагалищно. Спрей содержит активное вещество — активированную глицирризованную кислоту, экстрагируемую из растительного сырья (корня солодки).

Эпиген интим — местный иммуномодулятор с комплексным действием. Воздействие активированной глицирризованной кислоты приводит к снижению патологического литического потенциала вирусных агентов и создает длительный защитный эффект.

Противовирусные эффекты препарата детально изучены: так, в 90-е годы было установлено, что глицирризовая кислота прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях за счет ингибирования киназы Р [30, 31]. Глицирризованная кислота ингибирует ДНК и РНК вирусов, вызывает инактивацию вирусных частиц, блокирует внедрение активных вирусных частиц через мембрану внутрь клетки, нарушает синтез новых структурных компонентов вирусов. При наружном и интравлагалищном применении Эпиген интим депонируется в очагах поражения, обладает только местным действием, что объясняет высокий профиль безопасности и практически отсутствие противопоказаний к назначению.

Помимо выраженного противовирусного действия спрей Эпиген интим обладает иммуномодулирующим эффектом, который проявляется повышением числа и активности Т-лимфоцитов, снижением уровня основных провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, TNF- α и IFN- γ [32].

В профилактических целях спрей Эпиген интим наносится до и после полового акта, а также при наличии провоцирующих факторов: стресс, переутомление, нарушение микрофлоры — 3 раза в день интравлагинально и наружно на весь период проявления провоцирующих факторов.

Таким образом, ВПЧ у значительной части инфицированных женщин может приводить к развитию РШМ. Кроме того, проблема папилломавирусной инфекции имеет не только медицинское, но и социальное значение, снижая качество жизни у инфицированных. Поэтому широкое внедрение специфической и неспецифической иммунопрофилактики имеет важное практическое значение. Наряду с вопросами вакцинопрофилактики в фокусе внимания врачей должны находиться: скрининговые программы, адекватное лечение клинических форм, повышение знаний о проблеме среди населения и профилактика инфицирования активной группы женщин старше 26 лет.

Литература

1. Parkin D.M., Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; Vol. 24, S3:11.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers — a brief historical account. *Virology*. 2009; 384(2):260—265.
3. Burchell A.N., Winer R.L., Sanjose S., Franco E.L. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; Vol. 24, S3: 52—61.
4. Gravitt P.E., Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19:439—458.
5. McIntosh N. Human papillomavirus and cervical cancer. *JHPIEGO Strategy Paper* № 8, May 2000.
6. Partridge J.M., Koutsky L.A. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infectious Diseases* 2006; 6: 21—31.
7. Winer R.L., Hughes J.P., Feng Q., O'Reilly S. et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 2006; 354:2645—2654.
8. Grainge M.J., Seth R., Guo L., Neal K.R. et al. Cervical human papillomavirus screening among older women. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11:1680—1685.
9. Fleurence R.L., Dixon J.M., Milanova T.F., Beusterien K.M. Review of the economic and quality-of-life burden of cervical human papillomavirus disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(3):206—212.

10. Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol.* 1976; 20(6):505—509.
11. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папиллом в канцерогенезе шейки матки. *Современная онкология* 2003; 1:5.
12. Tjong M.Y., Out T.A., Ter Schegget J., Burger M.P., Van Der Vange N. Epidemiologic and mucosal immunologic aspects of HPV infection and HPV-related cervical neoplasia in the lower female genital tract: a review. *Int J Gynecol Cancer.* 2001; 11(1):9—17.
13. Beskow A.H., Josefsson A.M., Gyllensten U.B. HLA class II alleles associated with infection by HPV16 in cervical cancer in situ. *Int J Cancer.* 2001; 93(6):817—22.
14. Magnusson P.K., Lichtenstein P., Gyllensten U.B. Heritability of cervical tumours. *Int J Cancer.* 2000; 88(5):698—701.
15. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(5):342—350.
16. Maucort-Boulch D., Franceschi S., Plummer M. IARC HPV Prevalence surveys study group. International correlation between human papillomavirus prevalence and cervical cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(3):717—720.
17. Kim J.J., Goldie S.J. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med.* 2008; 359(8):821—832.
18. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2007.
19. Vaccines for the prevention of cervical cancer / Editor by P.L. Stern, H.C. Kitchener. Oxford oncology library. 2008. 149.
20. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина 2008;2 (прил.1).
21. Clifford G.M., Gallus S., Herrero R. et al. IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366(9490):991—998.
22. Munoz N., Bosch F.X., Castellsague X., Diaz M. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004; 111:278—285.
23. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26S:K1-K16.
24. Smith J.S., Lindsay L., Hoots B., Keys J. et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007; 121:621—632.
25. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M., Perez G. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus anogenital diseases. *N Eng.J.Med.* 2007; 356:1028—1943.
26. Haper D.M., Franco E.E., Wheeler C.M., Moscicki A.B., Romanowski B. et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized trial. *Lancet* 2006; 367:1247—1255.
27. Haper D.M., Franco E.E., Wheeler C.M. Ferris D.G., Jenkins D. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized control trial. *Lancet* 2004; 364:1757—1765.
28. Wright T.C. Bosh F.X., Franco E.L. et al. HPV vaccines and screening in prevention of cervical cancer; conclusions from 2006 workshop of international experts. *Vaccine* 2006; 24:251—261.
29. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Вакцины против папилломавируса: новые возможности профилактики цервикального рака. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Москва; 2008.
30. Hattori T, Ikematsu S, Koito A, Matsushita S, Maeda Y, Hada M, Fujimaki M, Takatsuki K. Preliminary evidence for inhibitory effect of glycyrrhizin on HIV replication in patients with AIDS. *Antiviral Res.* 1989; 11:255—261.
31. Badam L. *In vitro* studies on the effect of glycyrrhizin from Indian *Glycyrrhiza glabra* Linn on some RNA and DNA viruses. *Indian Journal of Pharmacology* 1994; 26(3):194—199.
32. Шуршалина А.В., Кречетова Л.В., Зиганшина М.М., Сухих Г.Т. Локальное действие Эпиген интим спрей (глицирризированной кислоты) при вирусных половых органов. *Акушерство и гинекология.* 2009; 3: 63—66.

Эпиген Интим

иммуномодулятор,
противовирусное средство

1. Профилактика вирусных инфекций в монотерапии,
лечение в комплексной терапии:

герпесвирусная инфекция (ВПГ I, II),
папилломавирусная инфекция,
цитомегаловирусная инфекция

NB! Мутантные штаммы вирусов, резистентные к ацикловиру и йодоурину, также высокочувствительны к глицирризиновой кислоте, как и не мутантные штаммы.

2. При явлениях дискомфорта в области половых органов, сопровождающихся зудом, жжением и сухостью слизистых оболочек, в том числе после полового акта

Доказанное иммуномодулирующее действие^{1,2,3}

Усиливает индукцию Т-лимфоцитов, выработку собственного интерферона³

Нормализует цитокиновый баланс при воспалении¹

Выраженный противовирусный эффект^{4,5,6}

Прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях^{4,5,7}

Эффективен в отношении устойчивых к ацикловиру штаммов⁶

1. Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина, Л.В. Кречетова «Влияние препарата Эпиген на локальный иммунитет», ФГУ «НЦАиП им.

ак. В.И. Кулакова Росмедтехнологий», 2008

2. В.Н. Прилепская, Г.Т. Сухих, С.И. и др. 2007г.

3. Abe N, Ebina T, Ishida N: Interferon induction by Glycyrrhizic acid in mice; *Microbiol. Immunol.* 26. 535-539. 1982

4. Ohtsuki K, Iahida H: Inhibitory effect of glycyrrhizin on polypeptide phosphorylation by polypeptide-dependent protein kinase (Kinase P) in vitro. *Biochem. Biol. Res. Commun.* 1988, 157, 597-604.

5. Pompei R, Marshall MA: Effect of Glycyrrhizic acid on Herpes simplex virus type I glycoprotein synthesis. University of Cagliari, Italy. *IG-MOD.* 83/2, 1985

6. Pompei R: Antiviral activity of Glycyrrhizic acid: *Experience* 36/3, 1980

7. Pompei R, Flore O, Marshall MA: Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles. *Nature* 281. 689-690. 1979



ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТОПИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ № ФС-2007/086-У ОТ 3 МАЯ 2007 ГОДА

ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Технология дифференцированной топической терапии больных псориазом включает выбор и последовательность применения современных глюко-кортикостероидных средств и препаратов, содержащих кальцитриол, с учетом локализации процесса и выраженности клинических симптомов. Технология позволяет увеличить эффективность терапии с сокращением сроков госпитального этапа терапии больных псориазом на 22,9—26,8% койко-дней, способствует удлинению ремиссии дерматоза на 23,0—27,0%.

Технология предназначена для врачей дерматовенерологов специализированных лечебно-профилактических учреждений.
Ключевые слова: псориаз, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, цитокины, биологические препараты.

Проблема эффективной терапии больных псориазом остается одной из наиболее актуальных в современной дерматологии в связи с хроническим, рецидивирующим течением заболевания, сложностью патогенетических механизмов развития дерматоза,

и несмотря на значительное число исследовательских работ, и появлением новых лекарственных средств [1, 2, 3, 4].

В основе современной патогенетической модели псориаза лежит иммунологическая концепция,

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№ ФС-2007/086-У от «03» 11.05. 2007 г.
Действительно до «03» 11.05. 2017 г.

Название медицинской технологии:
Дифференцированная топическая терапия больных псориазом.

Аннотация:
Технология дифференцированной топической терапии больных псориазом включает выбор и последовательность применения глюкокортикостероидных средств и препаратов, содержащих кальцитриол, с учетом локализации процесса и выраженности клинических симптомов. Применение технологии позволяет увеличить эффективность терапии с сокращением сроков госпитального этапа лечения больных псориазом на 22,9-26,8% койко-дней, способствует удлинению ремиссии дерматоза на 23,0-27,0%.

*Показания, противопоказания и материально-техническое обеспечение изложены в приложении.

Разработчик:
ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росздрава» (620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8)

Медицинская технология предназначена для врачей-дерматовенерологов.

Масштаб использования:
Специализированные лечебно-профилактические учреждения.

**Руководитель
Федеральной службы**

Н.В.Юргель

*Регистрационное удостоверение без гарантии действительности.

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

**ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ**

№ ФС-2007/086-У от «03» 11.05. 2007 г.

Название медицинской технологии:
Дифференцированная топическая терапия больных псориазом.

Показания:
Вульгарная и осложненные формы псориаза, тяжелые клинические варианты псориазического процесса.

Противопоказания:
Индивидуальная непереносимость наружных средств и компонентов, входящих в их состав.
Для препаратов, содержащих глюкокортикостероидные гормоны: возраст до 2-х лет, бактериальные, вирусные или микотические заболевания кожи, туберкулез кожи, сифилис, поствакцинальные реакции, беременность, лактация.
Для препаратов, содержащих кальцитриол: беременность, лактация, гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипервитаминоз витамина D, нефроуролитиаз в анамнезе, возраст до 6 лет, пожилой возраст (старше 65 лет).

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии:
Разрешенные к медицинскому применению в установленном порядке:

- Бетаметазон, салициловая кислота (Дипросаликс): лосьон для наружного применения, мазь для наружного применения;
- Мометазона фураат (Элоком): лосьон для наружного применения, мазь для наружного применения; крем для наружного применения;
- Мометазона фураат, салициловая кислота (Элоком С): мазь для наружного применения;
- Кальцитриол (Дайвонекс): раствор для наружного применения; крем для наружного применения; мазь для наружного применения;
- Кальцитриол, бетаметазона дипропионат (Дайнобет): мазь для наружного применения;
- Фридеры деготь, шампунь; Фридерм цинк, шампунь.

**Руководитель
Федеральной службы**

Н.В.Юргель

где воспалительные проявления, эпидермальная пролиферация с неполным дифференцированием эпидермоцитов, сосудистые изменения медируются широким спектром цитокинов, продуцируемых активированными Т-лимфоцитами и дендритными клетками, инфильтрирующими в эпидермисе и сосочковый слой дермы [5, 6, 7].

Активность воспалительных изменений и тяжесть проявлений оцениваются стандартизованным методом индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index), который учитывает площадь пораженных участков кожи (%) и выраженность основных симптомов заболевания: эритемы (Э), инфильтрации (И) и шелушения (Ш) в 4 локализациях процесса с балльной оценкой от 0 до 4. Значения PASI в пределах до 10 баллов характеризуют легкое течение заболевания, до 20—30 баллов — среднюю тяжесть процесса, а индекс PASI, определяемый более 30 баллов (максимальное значение индекса 72 балла), свидетельствует о тяжелом течении псориазического процесса [8, 9].

Целью терапии больных псориазом является достижение клинической ремиссии процесса с уменьшением активности воспаления, нормализацией процессов кератинизации и ликвидация инфильтрации кожи иммунокомпетентными клетками. В большинстве случаев (65,0—75,0% пациентов) манифестации псориаза носят легкий или умеренный характер, занимают менее 10% поверхности тела и подлежат терапии в амбулаторном режиме с использованием топических средств и методов [10, 11, 12]. При проведении комплексной терапии больных псориазом с тяжелыми распространенными высыпаниями, когда назначаются фотохимиотерапия, цитостатические, иммуносупрессивные средства, системные ретиноиды, наружное медикаментозное лечение также играет существенную роль.

Наиболее активными средствами противовоспалительной терапии являются глюкокортикоидные гормоны (ГКСГ), обладающие вазоконстрикторным и мембраностабилизирующим действием, оказывающие супрессирующее действие на иммунные факторы со снижением количества и функциональной активности лимфоцитов, ингибированием продукции провоспалительных цитокинов, уменьшением пролиферации клеток в зоне поражения [13, 14]. Наиболее активными в терапии псориаза являются современные ГКСГ — мометазона фураат, бетаметазона дипропионат из группы сильных топических стероидов, для которых характерны высокая эффективность и безопасность при курсовой терапии [13, 15]. Комбинированный препарат элоком С (мазь), содержащий 0,1% мометазона фураата и 5,0% салициловой кислоты, оказывает выраженное противовоспалительное действие, дополняемое кератолитическим, противомикробным, противогрибковым влиянием салициловой кислоты, что обеспечивает более высокую клиническую эффективность тера-

пии, чем при использовании в отдельности составляющих компонентов данного наружного средства [16]. В препарате дипросалик (лосьон, мазь) сочетание противовоспалительного действия бетаметазона дипропионата (0,05%) и салициловой кислоты (2—3%) способствует эффективному регрессу псориазических высыпаний [17, 18].

Новое направление в топической терапии псориаза представляют препараты, содержащие производные витамина D (кальцитриол). Кальцитриол — синтетический аналог наиболее активного метаболита природного витамина D₃ — обеспечивает уменьшение воспалительного процесса в коже, тормозит пролиферацию кератиноцитов, подавляя синтез ДНК, стимулирует дифференцировку эпидермоцитов. Доказано иммуномодулирующее действие кальцитриола за счет снижения синтеза интерлейкинов-1,2,6,8, профильных для активированных при псориазе Т-лимфоцитов. Кальцитриол уменьшает воспалительную реакцию в псориазических бляшках, что выражается существенным уменьшением дермального околосоудистого инфильтрата [19, 20]. Препараты кальцитриола (дайвонекс — раствор, крем, мазь) в то же время обладают низким кальцимическим потенциалом в связи с незначительной способностью всасываться через кожу и быстрой элиминацией из организма [21, 22].

Комбинированное наружное средство дайвонекс, в котором потенцируются патогенетические воздействия входящих в него кальцитриола (0,005%) и ГКСГ бетаметазона дипропионата (0,05%), достоверно превосходит по клинической эффективности монотерапию составляющими его средствами, а также другие методы топического воздействия [23]. Важным аспектом наружного лечения псориаза является также рациональное использование различных лекарственных форм препаратов (раствор, лосьон, крем, мазь), обеспечивающих дифференцированную терапию проявлений заболевания на гладкой коже и коже волосистой части головы, что необходимо для повышения комплаентности терапии.

В то же время практика показывает, что несмотря на наличие значительного спектра средств топического действия и их лекарственных форм, не всегда достигается ожидаемый эффект терапии, а выбор наружных препаратов производится эмпирически. В целях повышения эффективности терапии больных псориазом возникает необходимость разработки оптимизированного дифференцированного подхода к назначению наружного лечения с учетом стадии развития псориазического процесса, остроты патологических проявлений и выраженности отдельных клинических симптомов в типичных локализациях заболевания (кожа и волосистая часть головы).

Показания к использованию медицинской технологии

Вульгарная и осложненные формы псориаза, тяжелые клинические варианты псориатического процесса.

Противопоказания к использованию медицинской технологии

Индивидуальная непереносимость наружных средств и компонентов, входящих в их состав. Для препаратов, содержащих ГКСГ, противопоказаниями к их назначению являются: возраст до 2 лет, бактериальные, вирусные или микотические заболевания кожи, туберкулез кожи, сифилис, поствакцинальные реакции, беременность и лактация.

Для препаратов, содержащих кальципотриол, противопоказаниями являются: беременность, период лактации, гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипервитаминоз витамина D, нефроуролитиаз в анамнезе, возраст до 6 лет, пожилой возраст (старше 65 лет).

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

Бетаметазон, салициловая кислота; код АТХ — D07XC01 (*дипросалик*).

Лекарственные формы.

Лосьон для наружного применения (регистрационное удостоверение П №015953/01); 1 г лосьона дипросалик содержит 0,64 мг бетаметазона дипропионата, что эквивалентно 0,5 мг (0,05%) бетаметазона и 20 мг (2%) салициловой кислоты.

Мазь для наружного применения (регистрационное удостоверение П №011343/02—2001); 1 г мази дипросалик содержит 0,64 мг бетаметазона дипропионата, что эквивалентно 0,5 мг (0,05%) бетаметазона и 30 мг (3%) салициловой кислоты.

Мометазона фураат; код АТХ — D07AC13 (*элоком*)

Лекарственные формы.

Лосьон для наружного применения (регистрационное удостоверение П №013256/03—2001); мометазона фураат 0,1%.

Крем для наружного применения (регистрационное удостоверение П №013256/02—2001); мометазона фураат 0,1%.

Мазь для наружного применения (регистрационное удостоверение П №013256/01—2001); мометазона фураат 0,1%.

Мометазона фураат, салициловая кислота; код АТХ — D07XC01

(*Элоком С*). *Мазь* для наружного применения (регистрационное удостоверение П № 015104/01—2003); мометазона фураат 0,1%, салициловая кислота 5,0%.

Кальципотриол; код АТХ — D05AX02 (*дайвонекс*)

Лекарственные формы.

Раствор для наружного применения (регистрационное удостоверение П №016256/02). Кальципотриол 500 мкг, прочие ингредиенты: гидроксипро-

пилцеллюлоза, изопропанол, левоментол, пропиленгликоль, натрия цитрат, вода.

Крем для наружного применения (регистрационное удостоверение П №016256/03). Кальципотриол 500 мкг, прочие ингредиенты: полиэтиленгликоля цетилат, цетостеариловый спирт, хлораллилгексамин хлорид, динатрия эдетат, натрия гидрофосфат, глицерол 85%, парафин жидкий, парафин белый, вода.

Мазь для наружного применения (регистрационное удостоверение П №016256/01). Кальципотриол 500 мкг, прочие ингредиенты: динатрия эдетат, натрия гидрофосфат, α -токоферол, парафин жидкий, полиэтиленгликоля стеарат, пропиленгликоль, парафин белый, вода.

Кальципотриол, бетаметазона дипропионат; код АТХ — D05AX (*дайвобет*).

Мазь для наружного применения (регистрационное удостоверение П №015586/01); кальципотриол 50 мкг, бетаметазона дипропионат 500 мкг, прочие ингредиенты: парафин жидкий, полиоксипропилен-15—стеариловый эфир, α -токоферол, парафин белый.

Фридерм деготь, шампунь; код АТХ — D11AC30 (регистрационное удостоверение П №014193/01—2002). Деготь каменноугольный очищенный 5 мг в 1,0 мл, прочие ингредиенты: триэтаноламина лаурил сульфат, полиэтиленгликоль-8—дистеарат, моноэтаноламида кокамид, диэтаноламида кокамид, натрия хлорид, вода дистиллированная.

Фридерм цинк, шампунь; код АТХ — D11AC30 (регистрационное удостоверение П №014200/01—2002). Пиритион цинк суспензии 2%, прочие ингредиенты: триэтаноламина лаурил сульфат, полиэтиленгликоль-8—дистеарат, моноэтаноламида кокамид, диэтаноламина кокамид, натрия хлорид, камедь, гидроксипропилметилцеллюлоза, вода дистиллированная.

Описание медицинской технологии

После установления диагноза псориаза, проведения клинического и лабораторного обследования больному проводится системная терапия в соответствии со Стандартом медицинской помощи больным псориазом (Приказ МЗ и СР № 433 от 30.05.2006). Наружное лечение назначается дифференцированно в зависимости от стадии заболевания (прогрессирующая, стационарная), характера клинических проявлений и превалирования отдельных симптомов, с учетом особенности локализации процесса.

В прогрессирующей стадии псориаза (рис. 1) при выраженных явлениях гиперкератоза, наличии плотных чешуек на поверхности бляшек, обильного шелушения (Ш 3—4 балла) назначается терапия мазью элоком С однократно в сутки в течение 10—14 дней. После очищения поверхности бляшек и уменьшения выраженности воспалительных прояв-

лений терапия продолжается мазью, кремом элоком до полного регресса псориатических проявлений.

В случае преобладания в клинической картине выраженной гиперемии и воспалительной инфильтрации кожи (Э 2—4; И 2—4 балла) назначается терапия препаратом дайвобет однократно в сутки в течение 10—14 дней, после чего при снижении активности симптомов воспаления для полного регресса элементов и в целях поддержания достигнутого клинического эффекта лечение продолжают мазью или кремом дайвонекс.

При псориатическом поражении кожи волосяной части головы назначаются обладающие

противовоспалительным, отшелушивающим действием лосьон дипросалик (однократно утром или днем), мазь дипросалик (однократно вечером), терапия проводится в течение 7—10 дней. Далее, при наличии шелушения, инфильтрации, гиперемии (2—3 балла) эффективно применение утром шампуня фридермдеготь и нанесение лосьона дипросалик одно- двукратно в течение дня. При умеренной инфильтрации гиперемии и шелушении псориатических очагов на коже волосистой части головы (1—2 балла) утром рекомендуется шампунь фридерм цинк и одно- двукратно — лосьона элоком.

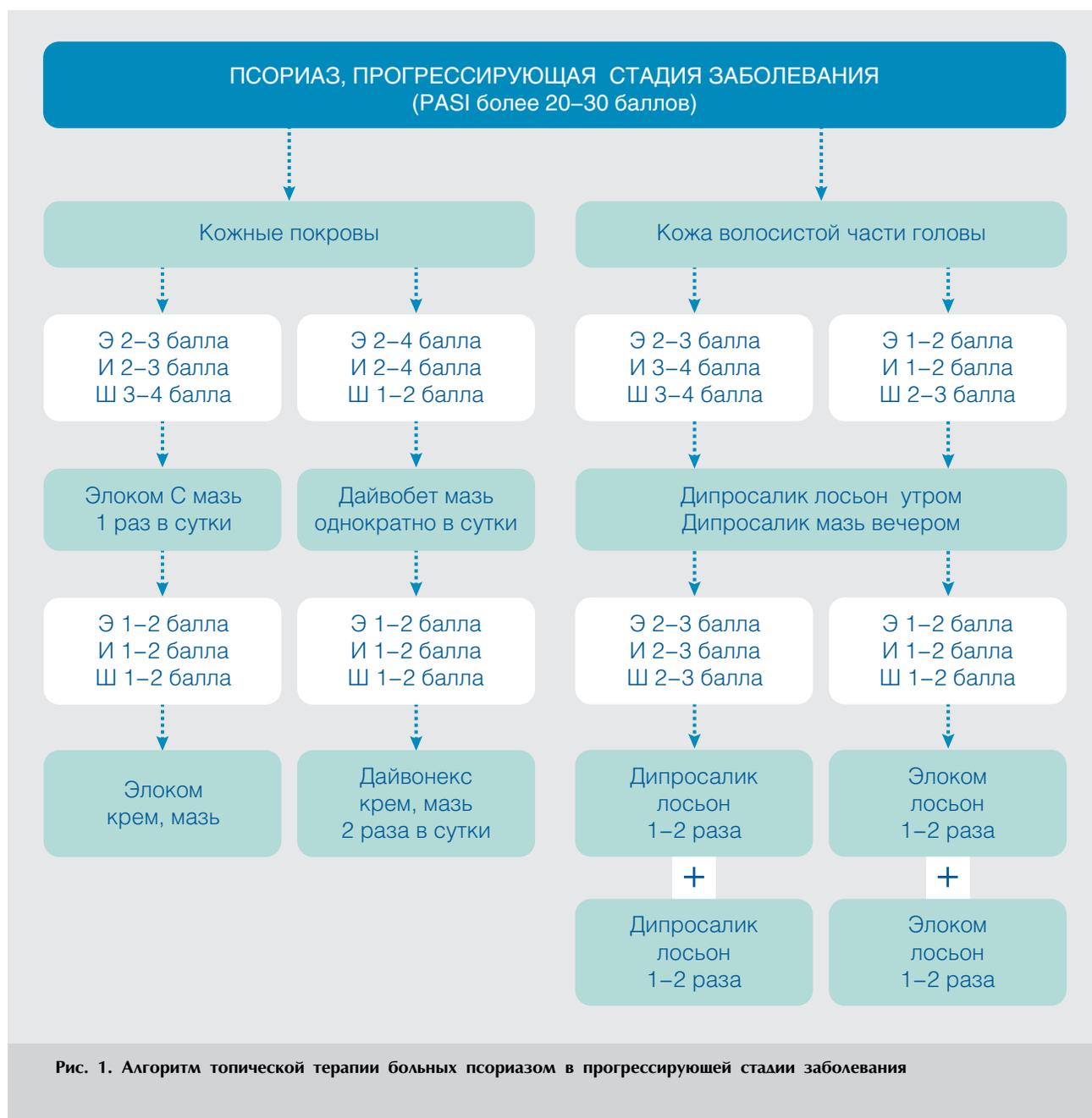


Рис. 1. Алгоритм топической терапии больных псориазом в прогрессирующей стадии заболевания

В стационарной стадии псориаза (рис. 2), когда для высыпаний характерны умеренная эритема и инфильтрация, а преобладают выраженный гиперкератоз и шелушение (2—4 балла) — терапия начинается с использования мази дипросалик двукратно в сутки в течение 14—16 дней. При явлениях выраженной инфильтрации (2—3 балла), умеренного шелушения и гиперемии (1—2 балла) эффективно назначение мази дайвонекс двукратно в сутки в течение 14—20 дней. После достижения регресса активности основных симптомов (Э 0—1; И 1—2; Ш 0—1 балл) терапия продолжается кремом/мазью дайвонекс двукратно в сутки до полного разрешения высыпаний.

Высыпания на коже волосистой части головы в стационарной стадии псориаза, как правило, сопровождаются обильным шелушением, в этом случае терапия проводится лосьоном дипросалик с однократным нанесением лекарственного средства и применением шампуня фридерм цинк. В случае умеренного или минимального шелушения (Ш 0—1 балл) и наличия инфильтрации в лечении рационально использовать дайвонекс раствор двукратно в сочетании с шампунем фридерм деготь.

Принципиальным отличием данной технологии, представленной в виде алгоритмов назначения наружной терапии больным с различными стадиями псориаза, является последовательное применение патогенетически ориентированных лекарственных средств, назначение которых проводится дифференцированно в зависимости от локализации процесса и особенностей клинических проявлений заболевания на коже и на волосистой части головы. Технология наружной терапии больных псориазом воспроизводима, доступна и осуществима как на госпитальном, так и на амбулаторном режиме лечения.



Рис. 2. Алгоритм топической терапии больных псориазом в стационарной стадии заболевания

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения

При правильном использовании медицинской технологии и учете необходимых показаний и рекомендованных сроков терапии осложнений не наблюдается. Возможно возникновение местного раздражения кожи, эритемы и зуда в местах нанесения препаратов, содержащих кальципотриол, что купируется при отмене препарата. Учитывая известное влияние витамина D на фосфорно-кальциевый метаболизм, при использовании более 100 г мази, крема или 60 мл раствора за 1 неделю в крайне редких случаях возможно развитие гиперкальциурии, гиперкальциемии, которые требуют отмены препарата, назначения интенсивной гидратации (пероральной и парентеральной), форсированного диуреза, введения калия хлорида, ГКСГ.

Эффективность использования медицинской технологии

Указанный метод применялся в терапии 99 больных различными клиническими формами псориаза в прогрессирующей и стационарной стадиях. Клиническая ремиссия и значительное улучшение (регресс индекса PASI на 75% от исходного) были достигнуты у 88,1—93,5% пациентов. В таблице 1 приведены результаты, полученные при терапии больных псориазом с использованием описанных ранее препаратов в схеме алгоритма дифференцированного и последовательного их назначения (группы 1 и 2) и в группе сравнения (45 больных).

Оценивая клиническую эффективность последовательного назначения препаратов дайвобет и дайвонекс в комплексной терапии больных псориазом, следует отметить явную положительную динамику псориазического процесса в группе 56 больных на 3-й день терапии препаратом дайвобет в виде

уменьшения гиперемии у всех пациентов, инфильтрации — в 76,0% и шелушения — в 73,3% случаев. Указанная клиническая эффективность данного препарата подтверждается динамикой индекса PASI. До начала терапии средний индекс PASI был равен 19,5 балла, через 3 дня терапии снизился до 13,4 балла, через неделю — до 6,2 балла, через 2 недели — до 3,1 балла с последующим регрессом процесса у всех пациентов. Мазь элоком С применяли в терапии 43 больных псориазом. В большинстве случаев был диагностирован вульгарный псориаз (69,6%) с преобладанием прогрессирующей стадии процесса (60,9%), осложненный в 30,3% случаев. Терапевтическая эффективность элокома С в комплексной терапии больных псориазом характеризовалась уменьшением зуда, эритемы, шелушения начиная с 4—5-го дня, позднее — инфильтрации, что отражалось в снижении индекса PASI в среднем с $19,8 \pm 2,5$ балла до $4,6 \pm 1,1$ балла после 14 дней лечения.

Использование технологии дифференцированного последовательного назначения лекарственных средств топического действия позволило сократить длительность госпитального этапа терапии больных псориазом на 22,9—26,8% койко-дней. При последующем наблюдении пациентов в течение года отмечалось сохранение состояния клинической ремиссии от 6 до 8,5 месяца у большинства больных, в среднем на 23,0—27,0% длительнее, чем в группе сравнения.

Литература

1. Мордовцев В.Н., Мушет Г.В., Альбанова В.И. Псориаз. Патогенез, клиника, лечение. // Кишинёв: Штиинца. 1991. 186 с.
2. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А. Псориазическая болезнь. Екатеринбург, 2002. 193 с.
3. Luba K.M., Stulberg D.L. Chronic Plaque Psoriasis // Am. Fam. Phys. 2006. Vol. 73. P. 636—646.
4. Dubertret L. Psoriasis: evolution and revolution // Med. Sci. 2006. Vol. 22. P. 164—171.

Таблица 1

Сравнительная эффективность терапии больных псориазом

Препараты	Число б-х	PASI до начала лечения (баллы)	PASI после 14 дней терапии (баллы)	Сроки регресса высыпаний (дни)	Общая эффективность (клин. ремис., знач. улучш.)	Длительность ремиссии
Группа 1 Дайвобет Дайвонекс	56	13,0—35,1 19,5±2,9	3,1±0,9*	20,5±1,9**	93,5%**	6,0 — 8,5 мес. 7,8±1,6 мес.
Группа 2 Элоком С	43	12,6—32,8 19,8±2,5	4,6±1,1	21,6±2,0**	88,1%**	6,0 — 7,5 мес. 7,4±1,8 мес.
Группа сравнения*	45	13,0—34,9 33,7±2,6	6,8±2,0	28,0±1,7	76,9%	5,0 — 7,0 мес. 5,7±1,3 мес.

* Группа больных псориазом, репрезентативная по тяжести проявлений, которым проводилась терапия с использованием ГКСГ более ранних генераций (крем триамцинолона ацетонид 0,1%; мазь флуоцинолона ацетонид 0,025%).

** Различия достоверны при $p < 0,05$.

5. Шахтмейстер И.Я., Шимановский Н.Л. Проблемы совершенствования фармакотерапии воспалительных и аллергических дерматозов с помощью наружных лекарственных средств глюкокортикоидной природы // Вестн. дерматол. и венер. 1998. № 2. с. 27—30.
6. Nickoloff B.J., Nestle F.O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 15. P. 1664—1675.
7. Schön M. P., Boehncke W.H. Psoriasis // N.E.J.M. 2005. Vol. 352(18). P. 1899—1912.
8. Федоров С.М. Псориаз: клинические и терапевтические аспекты // Р.М.Ж. 2001. Том 9, № 11.
9. Finlay A.Y. Current Severe Psoriasis and the Rule of Tens // Br. J. Dermatol. 2005. Vol. 152 (5). P. 861—867.
10. Скрипкин Ю.К., Чистякова И.А. Современные методы лечения псориаза // Съезд дерматовенерологов Респ. Казахстан; 1-й. Тез. докл. (Алма-аты, 12—13 сент. 1996). Алматы. 1996. С. 139—140.
11. Монахов К.Н., Панов А.В., Соколовский Е.В. Применение препаратов глюкокортикоидных гормонов в дерматологии // Журнал дермато-венерологии и косметологии. 1997. № 1. С. 63—68.
12. Mendonca C.O., Burden A.D. Current concepts in psoriasis and its treatment // Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 99. P. 133—147.
13. Кочергин Н.Г., Белоусова Т.А. К вопросу о местной кортикостероидной терапии // Росс. журн. кож. и вен. бол. 2001. № 2. С. 28—31.
14. Rhen T., Cidlowski J.A. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs // N.E.J.M. 2006. Vol. 35 (16). P. 1711—1723.
15. Parakash A., Benfield P. Topical mometasone. A review of its pharmacological and therapeutic use in the treatment of dermatol. disorders // Drugs. 1998. Vol. 53. P. 601—612.
16. Koo J., Cuffie C.A., Tanner D.J., Bressinck R et al. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study // Klin. Ther. 1998. Vol. 20(2). P. 283—291.
17. Leibold M., Ting P.T., Koo J. Psoriasis treatment: traditional therapy // Annals of the Rheumatic Dis. 2005. Vol. 64. P. 83—86.
18. Scheinfeld N.S., Mikhail M. Treatment Options for Psoriasis Part 1: Topical Treatments // SKINmed. 2004. Vol. 3(4). P. 225—227.
19. Lea A. P., Goa K. L. Calcipotriol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of psoriasis // Clin. Immunother. 1996. Vol. 5. P. 230—248.
20. Berth-Jenes J. Calcipotriol in dermatology // Brit. J. Clin. Prac. 1996. Vol. 83. P. 1—33.
21. Kragballe K. Treatment of psoriasis with calcipotriol and other vitamin D analogues. // J. Am. Acad. Dermatol. 1992. 27. p. 1001—1008.
22. Kragballe K., Noerrelund K. L., Lui H. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris // Br. J. Dermatol. 2004. v. 150. p. 1167—1173.
23. Lui H., Shapiro J. Once Daily Application of a Combination of Calcipotriol and Beta-methasone Dipropionate for the Treatment of Psoriasis // Skin Therapy Letter. 2003. Vol. 8(1).



Flexitol

Ежедневный уход за сухой и поврежденной кожей



Бальзам для стоп
Туба 56г

Специально разработанное высокоэффективное средство для ежедневного ухода за сухой растрескавшейся кожей стоп. 25% мочевины и увлажняющая, смягчающая основа способствуют быстрому устранению ороговелостей и трещин. Видимый эффект наступает уже через 2 недели.



Бальзам для рук
Туба 56г

Смягчает, питает и защищает очень сухую кожу рук. Особый состав способствует её интенсивному увлажнению (бальзам содержит вит.Е и 10% мочевины). Может использоваться как вспомогательное косметическое средство при экземе и псориазе.



Крем для кутикулы и ногтей
Туба 20г

Насыщенный крем смягчает, питает и увлажняет сухую, поврежденную кутикулу и кожу вокруг ногтя. Помогает быстро избавиться от заусенцев, трещин и повреждений кожи вокруг ногтя. Сохраняет кутикулу мягкой и эластичной.



За дополнительной информацией обращаться в представительство "Дельта Медикал" в России: 125040, Москва, ул. Нижняя 14, стр. 1
Тел. +7 (495) 981-53-54, 984-77-98

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ СКАНИРОВАНИЕ, КАК НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Е.В. ПРЯДКИНА, О.Р. КАТУНИНА

Ultrasound scanning as the non-invasive method of diagnostics of basal cell carcinoma

Y.V. PRYADKINA, O.R. KATUNINA

Об авторах:

Е.В. Прядкина — врач-дерматовенеролог ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва

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

Описаны особенности эхо-картины базально-клеточного рака кожи, полученной при ультразвуковом сканировании очагов опухоли.

Ключевые слова: базально-клеточный рак, ультразвуковое сканирование, неинвазивные методы диагностики.

The article describes particular features of the echo pattern of basal cell carcinoma obtained by the ultrasound scanning of tumor foci.

Key words: basal cell carcinoma, ultrasound scanning, non-invasive methods of diagnostics.

Многочисленные публикации, посвященные терапии базально-клеточного рака кожи (БКР), свидетельствуют о том, что ни один из существующих в настоящее время методов лечения не предотвращает развития рецидива опухоли [1, 2]. Независимо от клинической формы и метода лечения БКР вероятность рецидива составляет 5—10% [3], а по данным некоторых авторов, может достигать 15—17% [4, 5]. Более половины первых рецидивов у больных БКР возникает в течение первых 2 лет после лечения, 25% — в сроки от 5 до 10 лет и более [4]. Многие авторы, анализируя отдаленные результаты лечения БКР, отмечают, что одной из причин рецидива опухоли является неправильная оценка её размеров [6]. Ряд исследователей считают, что микрофокусы базалиомных клеток могут быть обнаружены в видимо здоровой коже на расстоянии нескольких сантиметров от основного очага поражения [3, 7, 8]. Используя традиционные методы диагностики, не всегда можно предсказать течение опухолевого процесса и вероятность его рецидива.

Результаты лечения БКР прямо зависят от своевременного выявления данного новообразования, в связи с чем ранняя и точная диагностика приобретают первостепенное значение.

В настоящее время разработано несколько новых неинвазивных методов диагностики зло-

качественных опухолей, позволяющих, не травмируя объект исследования, получить о нем необходимую достоверную информацию [9]. Среди них наиболее широкое распространение получили конфокальная микроскопия, эпилюминисцентная микроскопия, ультразвуковое исследование кожи и оптическая когерентная томография [10].

Ультразвуковое исследование кожи долгое время было недоступным и малоинформативным, поскольку рабочая частота большинства используемых в практике ультразвуковых датчиков составляет 3—10 МГц, что не позволяет достичь оптимального разрешения [11, 12].

Первые исследования по ультразвуковому сканированию кожи были проведены в конце 80-х годов XX века. В начале 90-х годов прошлого столетия немецкая фирма «Taberna Pro Medicum» приступила к серийному производству ультразвуковых сканеров для исследования кожи [13]. В современной аппаратуре используются высокочастотные датчики, позволяющие оценить структуру всех слоев кожи, а также подкожной жировой клетчатки и мышечных фасций [14—20]. Данный метод позволяет проводить исследование кожи в разные интервалы времени, документально фиксировать все особенности [21].

Ультразвуковая визуализация структур кожи основана на использовании пьезокристаллов, генерирующих звуковые волны со значительно более высокой частотой (от 20 до 100 МГц), чем в традиционных диагностических ультразвуковых системах.

Применение более высоких частот сканирования значительно повышает разрешающую способность метода и позволяет проводить дифференцированную оценку структур эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки.

Целью нашего исследования явилась оценка возможности применения ультразвукового сканирования для анализа экзогенных структур в очагах БКР.

Материал и методы

Обследован 21 больной (10 мужчин, 11 женщин) с различными клиническими разновидностями БКР. Возраст больных колебался от 35 до 83 лет (средний возраст 66 лет). Продолжительность заболевания варьировала от 6 мес. до 7 лет. Для подтверждения диагноза и установления гистологической разновидности БКР во всех случаях проводилось патоморфологическое исследование. Биопсийный и операционный материал фиксировали в 10% растворе формалина, подвергали стандартной гистологической обработке, заливали в парафиновые блоки. На микротоме изготовили парафиновые срезы толщиной 5 мкм, которые растягивали на предметных стеклах, окрашивали гематоксилином и эозином, заключали под покровное стекло. Готовые гистологические препараты исследовали с помощью микроскопа Leica DM 4000B. Изображение документировали при помощи цифровой камеры Leica DFC320. Ультразвуковое сканирование проводили на ультразвуковой диагностической установке DermaScan C Ver. 3, оснащенной ультразвуковым датчиком с частотой волн 20 МГц. В качестве контактной среды использовали медигель для ультразвука. Для визуализации кожи применяли В-режим, при котором высокочастотные импульсы преобразовывались в цветные пиксели и отображались на экране монитора в виде двухмерного изображения среза ткани. Сканограммы документировали в формате JPEG.

Результаты исследований

У 9 больных новообразования были локализованы на коже туловища, у 6 — на коже лица, у 2 — на коже шеи, у 2 — на коже верхних конечностей, у 1 — на коже волосистой части головы, у 1 — за ушной раковиной. В большинстве случаев (17 больных) БКР был представлен солитарным новообразованием, два пациента имели по 2 опухолевых очага. В 10 случаях очаги БКР выглядели в виде изолированных экзофитных узловатых и узловатозыбынных элементов размером от 0,7 до 2,0 см в диаметре (рис. 1). У 9 больных опухоли имели вид пятен и бляшковидных очагов ярко-розового цвета диаметром от 1,0 до 1,7 см, с наличием телеангиэктазий и небольших эрозированных участков на поверхности (рис. 2). При гистологическом исследова-

нии у 7 пациентов был обнаружен солидный БКР, у 7 больных — поверхностный мультицентрический БКР, у 4 больных — БКР с железистой, пилоидной и смешанной дифференцировкой; у 1 больного выявлен кистозный вариант опухоли. У 1 пациента установлен плоскоклеточный рак кожи, у 1 больного — метатипический рак кожи.

При ультразвуковом сканировании здоровой кожи на её поверхности определялись контактная среда и единичные пушковые волосы. Эпидермис выглядел в виде линейной структуры высокой эхогенной плотности, четко отграниченной от подлежащей дермы. Под эпидермисом визуализировалась эхогенная дерма. Сосуды, салыные и потовые железы обнаруживались в дерме в виде гипоэхогенных очагов. Подкожная жировая клетчатка бы-



Рис. 1. Базально-клеточный рак в виде узла на коже лица. Больной В., 62 года



Рис. 2. Базально-клеточный рак в виде пятна на коже волосистой части головы. Больной К., 70 лет

ла представлена гипоэхогенной областью, четко отграниченной от дермы (рис. 3).

При ультразвуковом сканировании поверхностного мультицентрического БКР обнаружена небольшая деформация поверхности кожи за счет смещения внешней границы кнаружи. Эпидермис был представлен линейной структурой высокой эхогенной плотности, обычной толщины. Субэпидермально визуализировались опухолевые комплексы БКР в виде отдельно расположенных гипоэхогенных очагов различной формы и величины. В дерме обнаруживали очаги высокой эхогенной плотности. Подкожная жировая клетчатка определялась в виде гипоэхогенной области (рис. 4).

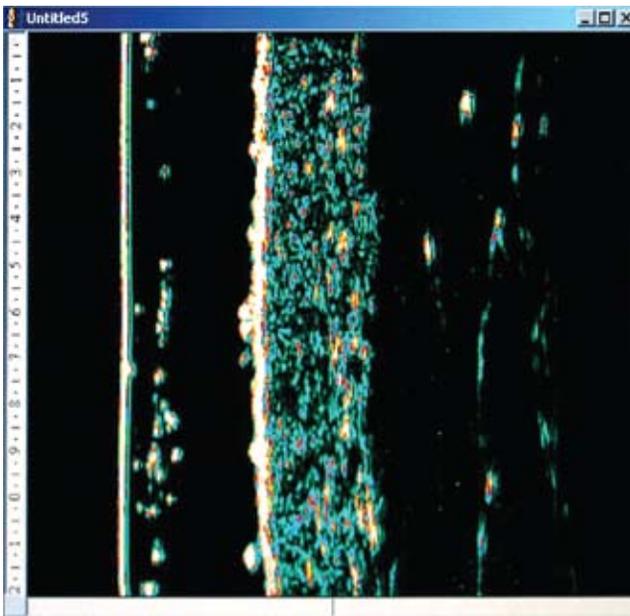


Рис. 3. Эхограмма здоровой кожи

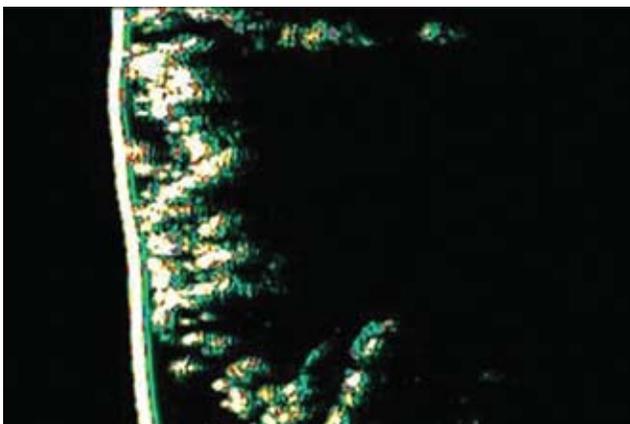


Рис. 4. Эхограмма поверхностного мультицентрического базально-клеточного рака

При ультразвуковом сканировании солидного БКР также отмечали небольшую деформацию поверхности кожи за счет смещения внешней границы кнаружи. Структура эпидермиса была высокой эхогенной плотности, обычной толщины. Дерма выглядела утолщенной. Под эпидермисом обнаруживали опухоль в виде гипоэхогенного очага неправильной формы, практически полностью занимающего верхнюю половину дермы. Кроме него визуализировался ещё один очаг низкой эхогенности, который был связан с основным опухолевым узлом (рис. 5).

При ультразвуковом сканировании БКР со смешанной дифференцировкой отмечалась деформация поверхности кожи за счет неравномерного смещения внешней границы кнаружи. Эпидермис выглядел истончённым. В центре сканограммы обнаруживалась эрозия, которая визуализировалась как структура неравномерной эхогенной плотности. Дерма выглядела утолщенной. Субэпидермально обнаруживали опухолевый узел в виде массивного очага низкой эхогенной плотности линейной формы, полностью занимающего верхнюю половину дермы. Структура нижележащей дермы и подкожного жирового слоя была не изменена (рис. 6).

Обсуждение

В зарубежной и отечественной литературе имеются данные об использовании ультразвукового сканирования для изучения нормальной структуры кожи [22, 23], признаков её старения [24, 25], изменений при хронических дерматозах и лечении

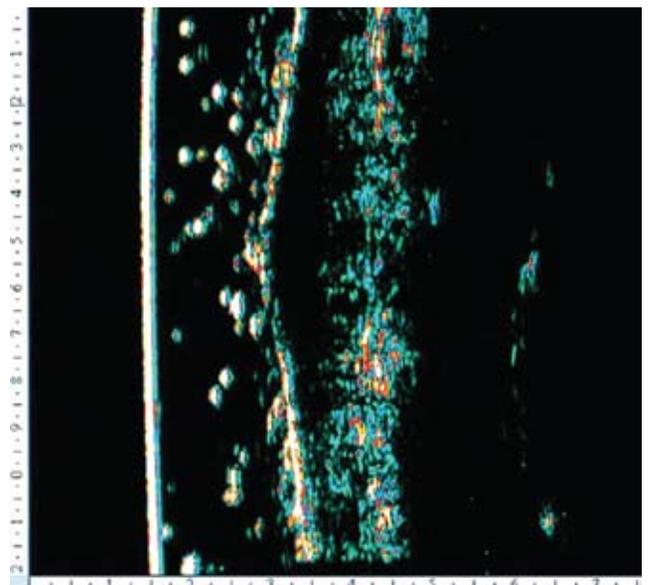


Рис. 5. Эхограмма базально-клеточного рака солидной дифференцировки

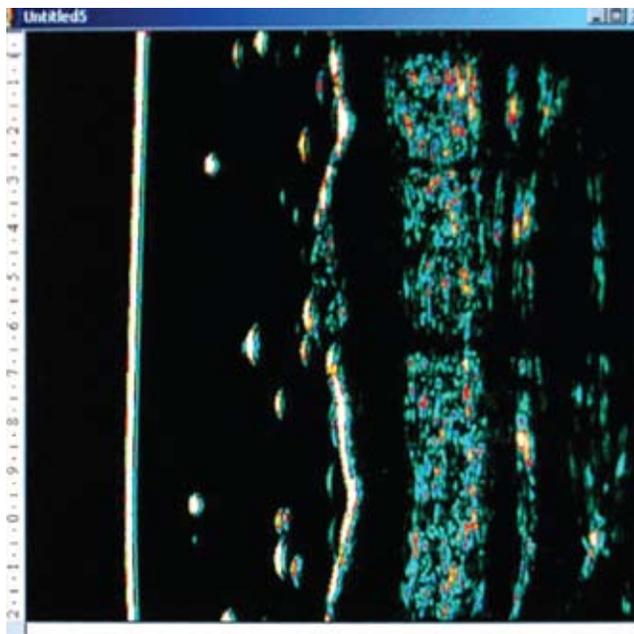


Рис. 6. Эхограмма базально-клеточного рака смешанной дифференцировки

[26,27], анализа структуры рубцов и новообразований кожи [28—30].

К преимуществам метода можно отнести его неинвазивность, безопасность, мгновенное получение изображения, возможность неоднократного использования. Ультразвуковое исследование значительно дополняет данные клинического осмотра. Так, нами в двух случаях было установлено наличие мелких опухолевых комплексов, связанных с основным опухолевым узлом, которые были локализованы в видимо неизменной коже. При сравнении изображения сканограмм с патоморфологическими изменениями в нашем исследовании было отмечено, что площадь, локализация опухолевых узлов и комплексов, глубина их залегания в дерме сопоставимы, что демонстрирует высокую диагностическую ценность данного метода. Следует отметить, что метод ультразвукового сканирования позволяет документировать выявленные изменения.

Таким образом, ультразвуковое сканирование кожи при БКР наряду с клиническим осмотром и гистологическим исследованием является одним из информативных методов исследования. Данный метод позволяет значительно расширить возможности обследования больных базально-клеточной карциномой, так как обнаружение очага в видимо здоровой коже до лечения позволяет провести более радикальное вмешательство и тем самым приостановить развитие опухолевого процесса и предупредить рецидив БКР.

Литература

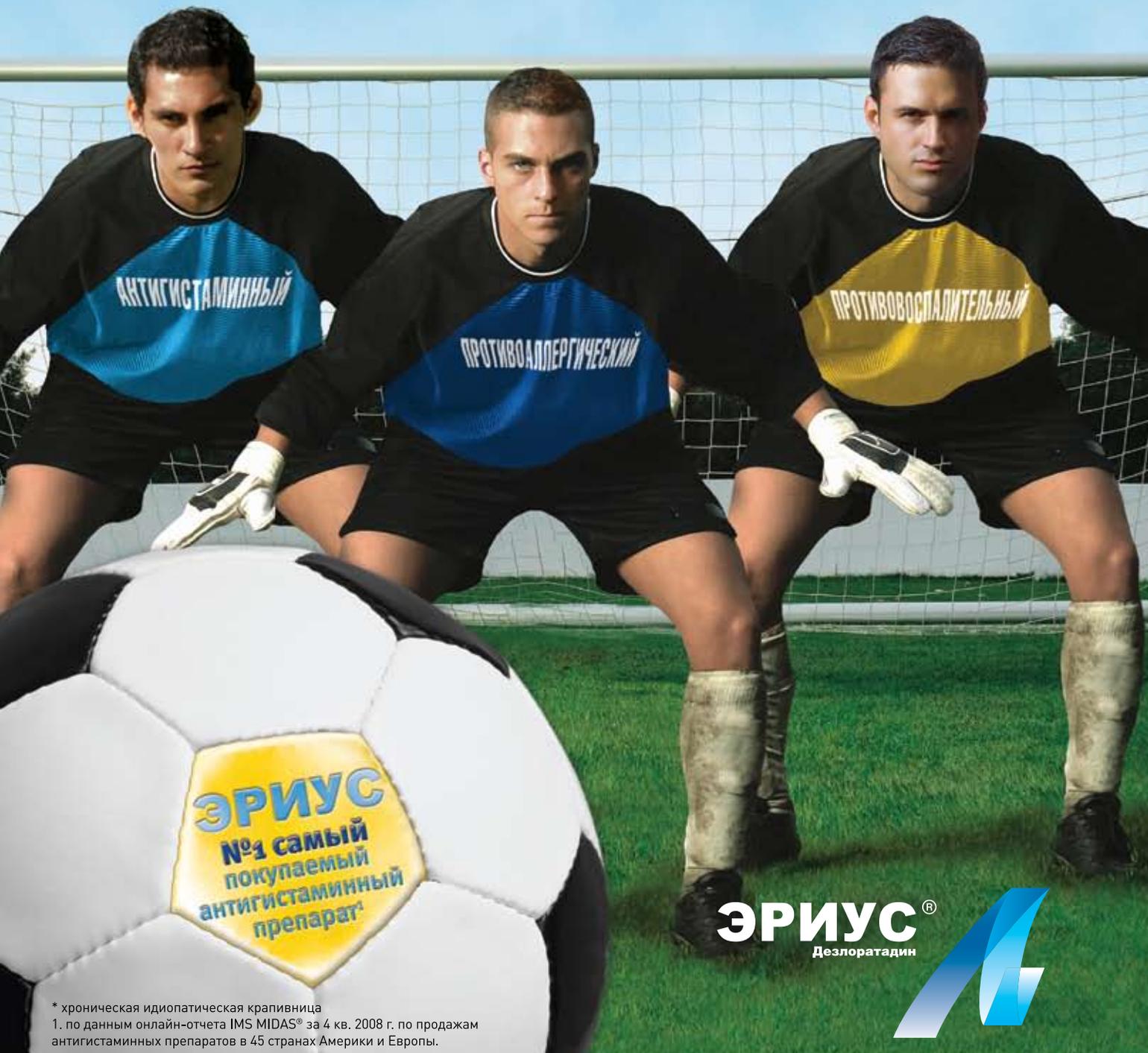
1. Кусов В.В. Проллиферативные заболевания кожи. М., 1991. С. 13—17.
2. Silverman M.K., Kopf A.W., Grin C.M. et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas // *Overview J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1991. Vol. 17. P. 713—718.
3. Вавилов А.М. Опухоли кожи / А.М. Вавилов // *Русск. мед. журн.* 2001. Т. 9, № 3—4. С. 143—145.
4. Сергеев Ю.В. Современные подходы к диспансеризации и профилактике рака кожи / Ю.В. Сергеев, С.В. Борисова, С.И. Шубина, Л.Е. Денисов // *Кремлевская медицина. Клин. вестн.* 2000. № 3. С. 10.
5. Молочков В.А. Дерматоонкология: проблемы и перспективы / В.А. Молочков, В.И. Шумский // *Альманах клинической медицины. Т. IX. Проллиферативные заболевания кожи / под общ. ред. В.И. Шумского. М.: МНИКИ. 2006. С. 13—19.*
6. Ежова М.Н. Клинико-морфологические особенности базально-клеточного рака кожи у жителей Московской области и результаты его лечения / М.Н. Ежова, Е.И. Третьякова // *Рос. журн. кожн. и вен. болезней.* 1998. № 4. С. 17—21.
7. Малишевская Н.Е. Ошибки в клинической диагностике злокачественных новообразований кожи: Пособие для врачей. Екатеринбург. 1997.
8. Koplin L., Zarem H.A. Recurrent basal cell carcinoma. A review concerning the incidence, behavior and management of recurrent basal cell carcinoma with emphasis on the incompletely excised lesion // *Plast. Reconstr. Surg.* 1980. Vol. 65, № 5. P. 656—664.
9. Котова О.Е. Аутофлуоресцентная диагностика рецидива базально-клеточного рака кожи / О.Е. Котова // *Врач-аспирант.* Июнь 2006 vrach-aspirant.ru
10. Самцов А.В. Дерматология накануне XXI века. / В.А. Самцов, В.В. Барбинов, Д.В. Казаков // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2001. № 2. С. 14—17.
11. Agner T. Ultrasound A-mode measurement of skin thickness, in *Handbook of noninvasive methods and the skin.* / Boca Raton: CRC Press. 1995. Vol. 1. P. 289—292.
12. Altmeyer P., Hoffmann K., Stucker M., Goertz S. Phenomena of Ultrasound in Dermatology. 1992. P. 55—79.
13. Безуглый А.П. Ультразвуковое диагностическое сканирование кожи в дерматологии и косметологии / А.П. Безуглый, Е.А. Шугнина, Е.А. Ахмедова, А.М. Эйри // *Эксперим. и клин. дерматокосметол.* 2006. № 2. с. 12—17.
14. Freitag M., Hoffmann K., Altmeyer P. Nichtinvasive hochauflösende Sonographie des malignen Melanoms der Haut. Möglichkeiten Drenzen Alternativen. *Fortschr Med* 1996. Vol. 114. P. 251—256.
15. Gropper C.A., Stiller M.J., Shupak J.L. et al. Diagnostic high-resolution ultrasound in dermatology // *Int J. Dermatol.* 1993. Vol. 32. P. 234—250.
16. Gupta A.K., Turnbull D.H., Foster F.S., et al. High frequency 40- MHz ultrasound. A possible noninvasive method for the assessment of the boundary of basal cell carcinomas // *Dermatol Surg.* 1996. Vol. 22. P. 131—136.
17. Happe M., Freitag M., Stuckert M. et al. Hochauflösende 20 MHz-Sonographie in der Dermatologie zur nicht invasiven Darstellung maligner Melanome // *Z. Arztl. Fortbild Qualitätssich* 1997. Vol. 91. P. 347—353.
18. Harland C.C., Bamber J.C., Gusterson B.A., et al. High frequency, high resolution B-scan ultrasound in the assessment of skin tumours // *Br. J. Dermatol.* 1993. Vol. 128. P. 525—532.
19. Hoffmann K., Dirschka T., Schwarze H. et al. 20 MHz sonography, colorimetry and image analysis in the evaluation of psoriasis vulgaris // *J. Dermatol. Sci.* 1995. Vol. 9. P. 103—110.
20. Milner S.M., Memar O.M., Gherardini G. et al. The histological interpretation of high frequency cutaneous ultrasound imaging // *Dermatol. Surg.* 1997. Vol. 23. P. 43—45.
21. Безуглый А.П. Ультразвуковое исследование кожи, принципы и возможности метода / А.П. Безуглый, Л.Е. Ахмедова, А.М. Эйри, П.А. Белков // *Альманах клин. мед.* 2006. Т. IX. Проллиферативные заболевания кожи / под общ. ред. В.И. Шумского. М.: МНИКИ. 2006. С. 20—23.
22. Василевская Е.А. Использование высокочастотной ультразвуковой аппаратуры для исследования кожи в норме и при патологии / Е.А. Василевская, Е.В. Иванова, Т.С. Кузмина, С.Б. Ткаченко, Н.Н. Потеев // *Экспер. и клин. дерматокосмет.* 2005. № 1. С. 33—37.

23. Jemec G.B., Gniadecka M., Ulrich J. Ultrasound in dermatology. Part I. High frequency ultrasound // *Eur. J. Dermatol.* 2000 Aug. Vol. 10, № 6. P. 492—7.
24. Корчагина Е.А. Химический пилинг. Ультразвуковое сканирование в оценке метода / Е.А. Корчагина, Е.В. Иванова, Н.Н. Потекаев, С.Б. Ткаченко // *Экспер. и клин. дерматокосмет.* 2005. № 1. С. 5.
25. Gniadecka M., Jemec G. Quantitative evaluation of chronological ageing and photoageing in vivo: studies on skin echogenicity and thickness / *British Journal of Dermatology.* 1998 Nov. Vol. 139, № 5. P. 815—21.
26. Василевская А.Е. Клинические исследования, оценка эффективности фототерапии псориаза с использованием метода ультразвукового сканирования / А.Е. Василевская, Т.С. Кузьмина, Н.Н. Потекаев, С.Б. Ткаченко // *Экспер. и клин. дерматокосмет.* 2005. № 5. С. 7.
27. Hu D., Phan T.T., Cherry G.W., Ryan T.J. Dermal oedema assessed by high frequency ultrasound in venous leg ulcers // *Br. J. Dermatol.* 1998 May. Vol. 138, № 5. P. 815—20.
28. Безуглый А.П. Ультразвуковое сканирование кожи в практике врача-дерматокосметолога / А.П. Безуглый, Л.Е. Ахмедова, Н.Н. Потекаев, Е.А. Шугина // *Экспер. и клин. дерматокосмет.* 2006. № 6. С. 42—48.
29. Harland C.C., Bamber J.C., Gusterson B.A., Mortimer P.S. High frequency, high resolution B-scan ultrasound in the assessment of skin tumours // *Br. J. Dermatol.* 1993 May. Vol. 128, № 5. P. 525—32.
30. Desai T.D., Desai A.D., Horowitz D.C., Kartono F., Wahl T. The use of high-frequency ultrasound in the evaluation of superficial and nodular basal cell carcinomas // *Dermatol. Surg.* 2007 Oct. Vol. 33, № 10. P. 1220—7.

ЭРИУС®

Дезлоратадин

ТРОЙНАЯ ЗАЩИТА ОТ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И КРАПИВНИЦЫ*



ЭРИУС®
Дезлоратадин



* хроническая идиопатическая крапивница
1. по данным онлайн-отчета IMS MIDAS® за 4 кв. 2008 г. по продажам антигистаминных препаратов в 45 странах Америки и Европы.

Краткая инструкция

Таблетки, покрытые оболочкой содержат 5 мг дезлоратадина. В 1 мл сиропа — 0,5 мг дезлоратадина. Неседативный антигистаминный препарат, блокатор H-1 гистаминовых рецепторов, ингибирует ИЛ 4, 6, 8, 13, RANTES, простагландин D₂, лейкотриен C₄ и др. провоспалительные медиаторы, обладает противоаллергическим, противовоспалительным, противозудным и противозксудативным действием. Активный метаболит лоратадина. Начинает действовать через 30 мин., продолжительность действия составляет 24 часа. Период полувыведения составляет 27 часов. **Показания к применению:** сезонный и круглогодичный аллергический риниты, хроническая идиопатическая крапивница. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата или лоратадину, беременность или лактация, детский возраст до 1 года. Для взрослых и детей от 1 года может применяться ЭРИУС® сироп. У детей от 1 года до 12 лет применяется только ЭРИУС® сироп. С осторожностью применять при тяжелой почечной недостаточности. **Дозы:** детям от 1 до 5 лет 1,25 мг/сут (2,5 мл сиропа), детям от 6 до 11 лет — 2,5 мг/сут (5 мл сиропа), взрослым и подросткам с 12 лет по 1 таблетке (5 мг) или 10 мл сиропа (5 мг) 1 раз в сутки независимо от приема пищи. **Побочное действие:** редко утомляемость, сухость во рту, головная боль; очень редко — тахикардия, сердцебиение, повышение активности ферментов печени, повышение концентрации билирубина, аллергические реакции. Частота возникновения сонливости не отличается от группы плацебо. **Взаимодействие:** клинически значимых взаимодействий не выявлено. Не усиливает действия алкоголя на ЦНС. В рекомендованной дозе не влияет на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами. Подробную информацию о препарате см. в инструкции по медицинскому применению.

 Schering-Plough

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

SP-PR-AER-26-07-09

СОСТОЯНИЕ РЕАКТИВНОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ОНИХОМИКОЗЕ

А.В. РЕЗАЙКИН, В.Ю. ВАСЕНОВА, Ю.С. БУТОВ

Reactivity condition in the microvasculature of lower limbs at onychomycosis

A.V. REZAIKIN, V.YU. VASENOVA, YU.S. BUTOV

Об авторах:

А.В. Резайкин — заведующий отделением ультразвуковой диагностики ГУ «Городская поликлиника № 220 Департамента здравоохранения г. Москвы, к.м.н.

В.Ю. Васенова — кафедра дерматовенерологии и клинической микологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, г. Москва, д.м.н.

Ю.С. Бутов — кафедра дерматовенерологии и клинической микологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, г. Москва, д.м.н., профессор

Изучена реактивность микроциркуляторного русла нижних конечностей у 62 больных онихомикозом с сопутствующей патологией методом дуплексного сканирования межфаланговых артерий I пальца стопы. У 52 (83,8%) больных после нагрузочной пробы выявлены ультразвуковые признаки гемодинамических нарушений, характеризующиеся увеличением минимальной диастолической скорости и уменьшением резистивного индекса. Эти нарушения выявляются при длительном существовании грибковой инфекции и у большинства больных с поражением 2—3 ногтевых пластин по гипертрофическому типу в сочетании с микозом стоп. Показано, что включение в терапию ангиопротекторов повышает эффективность лечения.

Ключевые слова: онихомикоз, дуплексное сканирование, ангиопротекторы.

Reactivity in the microvasculature of lower limbs was determined in 62 patients with onychomycosis and concomitant pathology by means of duplex scanning of interphalangeal arteries of the great toe. Ultrasound signs of hemodynamic disorders characterized by the increased minimum diastolic rate and reduced resistance index were revealed in 83.8% of the patients after the exercise tolerance test. Such disorders are detected in case of a long-term fungal infection and in most patients with two-three nail plates with hypertrophic affections in a combination with feet mycosis, and they justify the addition of angioprotective agents to the therapy.

Key words: onychomycosis, duplex scanning, angioprotective agent.

В последние годы наметился рост заболеваемости грибковыми инфекциями. При этом возросло число больных онихомикозом среди лиц среднего и пожилого возраста. В среднем по России больные онихомикозом составили 25% от общего числа дерматологических больных, а среди пациентов старше 60 лет их число достигло 80% [3, 4, 7, 14].

Среди факторов, обуславливающих рост грибковой инфекции, важнейшими являются несоблюдение мер личной профилактики, нарушение периферического кровообращения, соматическая отягощенность, преклонный возраст и снижение неспецифических факторов защиты.

В связи с этим возникает необходимость исследовать клинический статус больных онихомикозом, включающий оценку клинического полиморфизма, периферического кровообращения, функционального состояния сердечно-сосудистой системы,

желудочно-кишечного тракта, продолжительности течения онихомикоза, пола и возраста больных.

Онихомикоз и микоз стоп необходимо рассматривать как серьезную инфекцию, способную sensibilizировать пациента и создавать условия для возможного возникновения тромбозов, пиодермии, рожистого воспаления, токсидермии, капилляритов и других состояний [10]. В этой связи изучение функционального состояния сосудов инструментальными методами имеет большое практическое значение. Показано, что формирующаяся хроническая венозная недостаточность способствует распространению грибковой инфекции, которая сопровождается повреждением эластина, коллагена, стенок артерий и вен, клеток соединительной ткани и эндотелиальных клеток, обуславливая их нестабильность, повышенную проницаемость и необратимое расширение сосудов, приводящее к стазу [11]. Имеющиеся в литературе данные по исследованию сосудистых нарушений у больных онихомикозом в основном касаются видимых изменений сосудов, связанных с варикозной болезнью [2, 5, 6, 8, 9, 12].

Целью настоящего исследования явилось изучение реактивности микроциркуляторного русла нижних конечностей у больных онихомикозом путем дуплексного сканирования межфаланговых артерий I пальца стопы и выявление скрытых изменений гемодинамики для оптимизации лечения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 62 больных онихомикозом (21 мужчина и 41 женщина в возрасте от 45 до 72 лет). Длительность заболевания варьировала от 3 до 20 лет. Диагноз онихомикоза был установлен на основании клинических и лабораторных показателей. В половине случаев у больных онихомикоз сочетался с микозом стоп.

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что у 24 (28,2%) больных имела место патология желудочно-кишечного тракта, у 32 (37,6%) — сосудов нижних конечностей и у 40 (47,0%) — сердечно-сосудистой системы.

Определенный интерес представляют данные об изменении формы, толщины, текстуры и цвета ногтевых пластин на пальцах стоп, степени выраженности подногтевого гиперкератоза, количестве пораженных пластин, частоте шелушения и гиперкератоза кожи подошв с наличием трещин и мацерации в межпальцевых складках.

Следует подчеркнуть роль микотической инфекции в возникновении отеков на стопах — у 12 (14,1%) больных, чувство тяжести в ногах отмечалось у 45 (52,9%) больных, головокружение, шум в ушах — у 28 (47%). На первых этапах болезни провоцирующим фактором является длительное пребывание на ногах, связанное с профессиональной деятельностью (парикмахеры, повара и др.). При этом ряд больных отметили ухудшение общего состояния и усиление дискомфорта в зависимости от изменения погоды.

У всех больных были поражены ногтевые пластины на пальцах ног, у 23 (37,1%) — отмечалось изменение ногтевых пластин одного пальца обеих стоп, у 10 из них помимо этого были поражены 2—3 пальца на одной стопе; у 39 (62,9%) — наблюдали поражение одного пальца и ногтя только одной стопы.

Гипертрофический тип поражения с выраженным подногтевым гиперкератозом констатирован у 44 (71%) больных. У 11 (17,7%) больных отмечалось поражение по нормотрофическому типу, у 7 (11,29%) — поражение по типу белого онихомикоза с признаками частичного онихолизиса. У 33 (53,2%) больных онихомикоз сочетался с микозом стоп. Различные клинические проявления онихомикоза стоп представлены на рис. 1.

Дуплексное сканирование проводили на сканерах HDI 3500, Voluson 700 PRO и Voluson 700 Expert линейным датчиком при частотной характеристике 7—9 МГц. Дуплексное сканирование — метод ультразвукового исследования, включающий непосред-



а



б



в

Рис. 1. Клинические проявления онихомикоза:
а — гипертрофический тип; б — нормотрофический тип;
в — атрофический тип

ственную визуальную оценку стенок сосуда, его просвета и определение скоростных и спектральных характеристик кровотока.

Оценивали систолическую (V_{max}) и диастолическую (V_{min}) скорость артериального кровотока, резистивный индекс периферического сопротивления (RI) в покое и после проведения функциональной нагрузочной пробы. Резистивный индекс вычислялся автоматически на ультразвуковом аппарате с использованием показателей максимальной систолической и минимальной диастолической скоростей.

Статистическую оценку результатов исследования проводили с применением критерия Стьюдента (t) и критерия (χ^2). Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всем пациентам исследование начинали с дуплексного сканирования магистральных артерий нижних конечностей: бедренных, подколенных, задне-большеберцовых, а также тыльных артерий стоп. У всех пациентов определялся магистрально неизменный кровоток, артерии были проходимы и не имели стеноокклюзирующих поражений.

При исследовании кровотока в межфаланговых артериях I пальца стопы у 10 больных с пораженной ногтевой пластиной до пробы с физической нагрузкой спектральные характеристики кровотока достоверно не отличались от показателей здоровой стопы, т. е. определялся магистрально неизменный тип кровотока, что свидетельствовало о сохраненной проходимости сосудистого русла (табл. 1). Нагрузочная проба (активные сгибательные и разгибательные движения пальцев стопы в течение 5—7 мин.) способствовала увеличению максимальной систолической скорости и достоверному увеличению минимальной диастолической скорости. Это приводило к уменьшению индекса резистивности, что позволяло сделать вывод о положительной сосудистой реактивности. Минимальная диастолическая скорость после нагрузочной пробы, несмотря на сохраненную положительную сосудистую реактивность, у лиц с поражением ногтевой пластины была достоверно ниже, чем у пациентов без онихомикоза (соответственно $1,17 \pm 0,05$ и $1,4 \pm 0,06$ см/с; $p < 0,05$).

Индекс резистивности пораженной стопы был достоверно выше, чем непораженной стопы (соответственно $0,96 \pm 0,04$ и $0,85 \pm 0,04$; $p < 0,05$). Эти данные показывают, что онихомикозом эластичность стенок сосудов микроциркуляторного русла стопы снижена, но сосудистая «реактивность» сохранена, хотя и менее выражена, чем у пациентов без поражения ногтевой пластины. Средний возраст этих больных составлял $49,2 \pm 2,4$ года, длительность онихомикоза не превышала 5 лет, ногтевые пластины были поражены у 6 больных по нормотрофическому типу, у 3 — по гипертрофическому типу и у 1 — по типу онихолизиса. При этом у всех больных была поражена одна ногтевая пластина на одной стопе. Таким образом, у 10 (16,1%) из 62 больных была снижена эластичность сосудистой стенки на фоне нормальной сосудистой реактивности микроциркуляторного русла.

Остальные 52 (83,9%) пациента были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 23 пациента, у которых были поражены ногтевые пластины на пальцах обеих стоп, во 2-ю группу — 29 больных с изменением ногтей пальцев только одной стопы. У всех больных исследование кровотока в межфаланговой артерии I пальца проводили на обеих стопах (табл. 2). У этих больных до проведения функциональной нагрузочной пробы минимальная диастолическая скорость имела отрицательное значение, а резистивный индекс был больше единицы. После нагрузочной пробы диастолическая скорость артериального кровотока достоверно увеличилась у всех пациентов, однако в пораженном пальце оставалась с отрицательным знаком (в непораженном пальце она имела положительное значение). Индекс резистивности у пациентов с пораженной ногтевой пластиной достоверно уменьшился, но оставался больше единицы (у пациентов без поражения ногтевой пластины индекс составлял меньше единицы). Полученные результаты показывают, что у больных с поражением ногтевых пластин после пробы с физической нагрузкой сохраняется высокое периферическое сопротивление, что свидетельствует о патологических изменениях артериальных стенок дистального микроциркуляторного русла стопы и нарушении сосудистой реактивности.

Таблица 1

Ультразвуковые параметры кровотока межфаланговой артерии I пальца стопы у больных онихомикозом ($n=20$, $M \pm m$)

Стопа	До пробы			После пробы		
	V_{max} см/с	V_{min} см/с	RI	V_{max} см/с	V_{min} см/с	RI
Пораженная	$30,85 \pm 1,29$	$-9,1 \pm 0,38$	$1,28 \pm 0,05$	$36,43 \pm 1,48^*$	$+1,17 \pm 0,05^*$	$0,96 \pm 0,03^*$
Здоровая	$32,21 \pm 1,30$	$-9,55 \pm 0,40$	$1,36 \pm 0,05$	$35,28 \pm 1,47$	$+1,4 \pm 0,06$	$0,85 \pm 0,024$

Примечание. V_{max} — систолическая скорость; V_{min} — диастолическая скорость; RI — резистивный индекс. * $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Ультразвуковые параметры кровотока межфаланговой артерии I пальца стопы у больных онихомикозом ($M \pm m$)

	1-я группа (n=23)					
	До пробы			После пробы		
	V_{max} см/с	V_{min} см/с	RI	V_{max} см/с	V_{min} см/с	RI
Пораженная: правая	31,4 ± 0,39	-8,9 ± 0,1*	1,3 ± 0,02*	30,7 ± 0,38	-5,9 ± 0,07	1,2 ± 0,01
левая	32,5 ± 0,40	-8,9 ± 0,11*	1,4 ± 0,02*	32,2 ± 0,4	-6,7 ± 0,08	1,1 ± 0,014
2-я группа (n=29)						
Пораженная	28,9 ± 0,24	-8,4 ± 0,07*	1,2 ± 0,0098*	30,9 ± 0,25	-6,6 ± 0,05	1,05 ± 0,01
Здоровая	42,1 ± 0,34	-8,7 ± 0,07*	1,285 ± 0,01*	34,3 ± 0,28	+6,8 ± 0,06	0,82 ± 0,007

Примечание. V_{max} — систолическая скорость; V_{min} — диастолическая скорость; RI — резистивный индекс. * $p \leq 0,05$.

Таблица 3

Клинические показатели у больных онихомикозом в зависимости от микроциркуляторного русла ($M \pm m$)

Признаки	Реактивность		χ^2	P
	сохранена	изменена		
Число больных, абс. (%)	10 (16,1 ± 4,7)	52 (83,9 ± 4,6)		< 0,001*
Возраст, годы	49,2 ± 2,4	68,3 ± 5,8		< 0,05*
Длительность заболевания, годы	до 5	5—20		
Тип поражения ногтевых пластин (число больных, абс. (%)):				
гипертрофический	3(30)	41 (78,8)	21,4	< 0,001
нормотрофический	6(60)	5(9,6)	14,5	< 0,001
онихолизис	1(10)	6(11,5)	0,01	> 0,05
Число пораженных ногтевых пластин:				
1	10	29	11,8	< 0,005
2—3	0	23	20,1	< 0,001
Сочетание с микозом стоп	0	33	27,3	< 0,001

Примечание. * Статистический анализ проводили с применением критерия Стьюдента (t).

Максимальная систолическая скорость у всех больных имела различные параметры, так как она зависела в первую очередь от силы сердечного выброса у каждого пациента. Основными параметрами для суждения о состоянии реактивности микроциркуляторного русла были изменения показателя диастолической скорости и резистивного индекса, что согласуется с исследованиями многих авторов, проводивших исследования с функциональными пробами [1, 13].

Средний возраст пациентов ($n = 52$ чел.) с измененными ультразвуковыми параметрами реактивности микроциркуляторного русла составил $68,3 \pm 5,8$ года, длительность онихомикоза — более 5 лет. Поражение ногтевых пластин по гипертрофическому типу отмечено у 41 больного, по нормотрофическому типу — у 5, по типу онихолизиса — у 6. Поражение одной ногтевой пластины констатировано у 29 больных, двух и более — у 23.

Клинические показатели больных в зависимости от наличия ультразвуковых параметров изменения гемодинамики микроциркуляторного русла представлены в табл. 3. Проведенный статистический анализ позволяет заключить, что изменение реактивности микроциркуляторного русла стопы достоверно чаще выявляется у больных онихомикозом старшей возрастной группы ($68,3 \pm 5,8$ года) и с длительным течением заболевания (более 5 лет). Нарушение кровотока в дистальных отделах нижних конечностей чаще обнаруживается у больных с поражением большого количества ногтевых пластин по гипертрофическому типу в сочетании с микозом стоп.

На рис. 2, 3 представлены доплеровский спектр межфаланговой артерии I пальца стопы без поражения ногтевой пластины и с ее поражением до и после функциональной нагрузочной пробы.

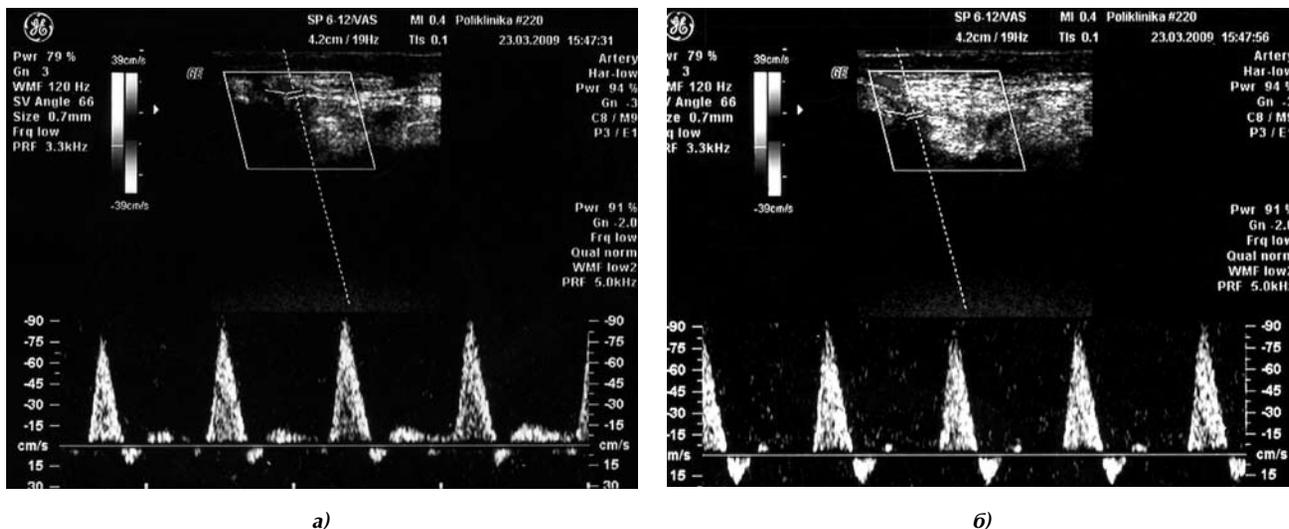


Рис 2. Доплеровский спектр межфаланговой артерии I пальца стопы без поражения ногтевой пластины: а — до пробы; б — после пробы

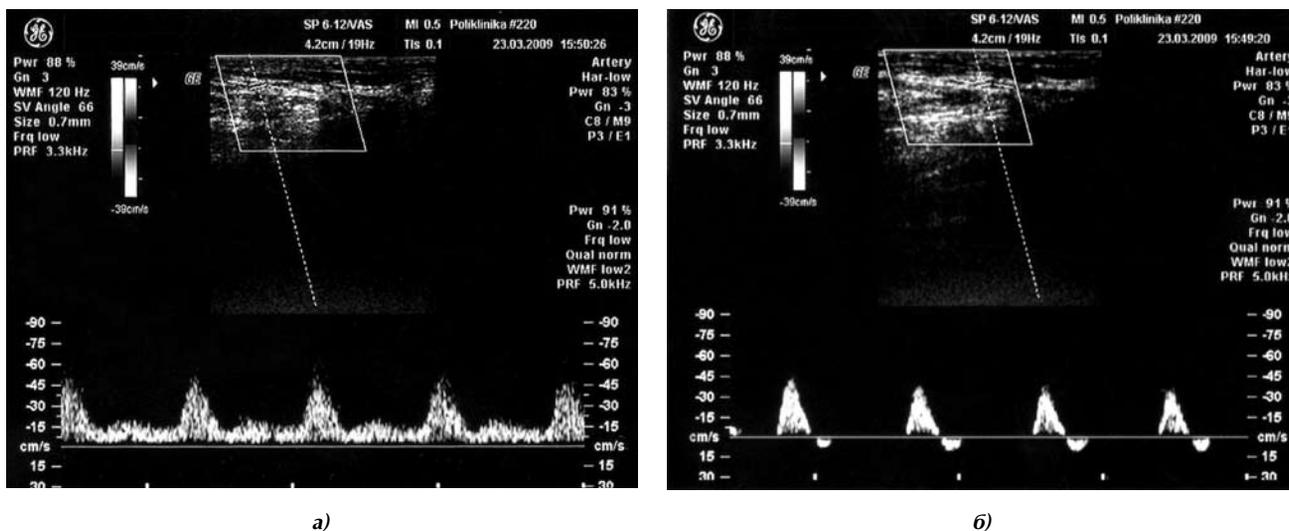


Рис 3. Доплеровский спектр межфаланговой артерии I пальца стопы с поражением ногтевой пластины: а — до пробы; б — после пробы

Всем пациентам проводилось комплексное лечение, включавшее удаление ногтевых пластин с последующими чистками ногтевого ложа с частотой 1 раз в 2 нед. в течение 4—6 мес. Через 10—14 дней после начала лечения назначался системный антимикотик итраконазол по схеме пульс-терапии по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней с 3-недельным перерывом, всего — 3 курса на фоне применения наружных антимикотических препаратов. В дальнейшем пациенты были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы ($n = 24$) получали лечение с включением ангиопротектора добезилата кальция по 500 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед, далее по 500 мг 1 раз в сутки в соответствии с ин-

струкцией. Пациентам 2-й группы ($n = 28$) ангиопротектор не назначали.

Лечение больные переносили хорошо, а в группе получавших ангиопротектор отмечали исчезновение тяжести и отеков в нижних конечностях.

Выводы

1. Установлено, что у 83,9% больных онихомикозом в возрасте старше 65 лет с длительно существующей грибковой инфекцией с поражением ногтевой пластины по гипертрофическому типу в сочетании с микозом стоп выявляются скрытые гемодинамические нарушения микроциркуляторного русла нижних конечностей.

2. У 16,1% больных ониомикозом в возрасте $49,2 \pm 2,4$ года с длительностью заболевания не более 5 лет с поражением одной ногтевой пластины по нормотрофическому типу на фоне сохраненной, но менее выраженной, чем в здоровой стопе, реактивности сосудов микроциркуляторного русла отмечается снижение эластичности сосудистой стенки, о чем свидетельствует снижение минимальной диастолической скорости и индекса резистивности в пораженной стопе после нагрузочной пробы.

3. Выявленные нарушения состояния реактивности микроциркуляторного русла нижних конечностей обосновывают введение в лечение ангиопротекторов.

Литература

1. Берестень Н.Ф., Кузнецов М.Р., Москаленко Е.П. Значение нагрузочных проб при доплерографии сосудов нижних конечностей в выборе лечебной тактики у больных с хронической артериальной недостаточностью // Эхография. 2004. Т. 5. № 4. С. 304—311.
2. Боровицкая О.Н. Влияние квинаприла на эффективность монотерапии итраконазолом ониомикозов стоп у пациентов с метаболическим синдромом / Автореф. дис... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006, 18 с.
3. Васенова В.Ю., Сергеев А.Ю., Бутов Ю.С. Некоторые аспекты эпидемиологии ониомикозов / Первый Российский конгресс дерматовенерологов. СПб., 2003. Том. 1. С. 271.
4. Васенова В.Ю., Сергеев А.Ю., Бутов Ю.С. Некоторые аспекты эпидемиологии ониомикозов // Успехи медицинской микологии. 2004. Том 4. С. 23—24.
5. Егоренкова Н.П., Ключева Т.А. О лечении ониомикозов стоп у больных тяжелой соматической патологией // Вестн. дерматол. 2007. № 2. С. 46—47.
6. Котрехова Л.П. Сахарный диабет и ониомикоз стоп — этиология, клиника, лечение // Вестн. дерматол. 2008. № 6. С. 89—93.
7. Кубанов А.А., Фриго Н.В. Результаты многоцентрового скринингового исследования этиологической структуры возбудителей ониомикоза в Российской Федерации // Вестн. дерматол. 2007. № 4. С. 6—11.
8. Лыкова С.Г., Немчанинова О.Б., Петренко О.С. и др. Рациональная антимикотическая терапия стоп у пациентов с метаболическим синдромом // Росс. журн. кожн. и венерич. болезней. 2005. № 6. С. 58—66.
9. Ляшко А.К. Вегетативные сосудистые нарушения при ониомикозах и методы их комплексной терапии / Автореф. дис... канд. мед. наук СПб., 2006. 15 с.
10. Самцов А.В. Особенности лечения ониомикозов у пожилых людей // Вестн. дерматол. 2004. № 2. С. 60—61.
11. Скурихина М.Е., Будумян Т.М., Ермолаев В.Л. Микозы стоп у больных хроническими сосудистыми заболеваниями нижних конечностей // Росс. журн. кожн. и венерич. болезней. 2001. № 3. С. 39—42.
12. Сундукова И.О., Курицын В.П. Лечение ониомикозов у больных с сосудистой патологией // Росс. журн. кожн. и венерич. болезней. 2001. № 1. С. 42—43.
13. Стороженко С.Ю., Афанасьев Ю.И., Выхристюк Э.Г. др. Ультразвуковая оценка состояния церебральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией по данным транскраниальной доплерографии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007. № 3. С. 99.
14. Pierard G. Onychomycosis and other superficial fungal infections of the foot in the elderly: a pan-European survey // Dermatology. 2000. № 202. 3220—224.

IG-A ЛИНЕЙНЫЙ ДЕРМАТОЗ У БЕРЕМЕННОЙ

М.М. БУТАРЕВА, И.А. КАППУШЕВА

Linear Ig-A dermatosis in a pregnant patient

М.М. BUTAREVA, I.A. KAPPUSHEVA

Об авторах:

М.М. Бутарева — заведующая дневным стационаром ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

И.А. Каппушева — врач-дерматовенеролог, ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

Приведено наблюдение пациентки 36 лет, у которой в период беременности развился IgA линейный дерматоз. Представлены данные литературы, касающиеся изменений кожи и ее придатков в период беременности.

Ключевые слова: дерматозы беременных, физиологические изменения кожи в период беременности, буллезные дерматозы, IgA линейный дерматоз, герпетиформный дерматит Дюринга.

Data from literature sources on the physiological and specific changes in skin and its appendages during pregnancy have been presented. This article presents the authors' data about particular features of the course of the disease as well as problems related to the diagnostics and treatment of dermatosis developed by a patient aged 36 during pregnancy.

Key words: dermatoses in pregnant women, physiological skin changes during pregnancy, bullous dermatoses, linear Ig-A dermatosis, dermatitis herpetiformis or Duhring's disease.

Поражение кожи во время беременности — достаточно частая патология, встречающаяся в практике врача дерматолога.

Нормальное течение беременности сопровождается значительными метаболическими расстройствами, поэтому у части женщин наблюдаются различные изменения кожи и ее придатков (табл. 1) [1, 2]. В период беременности могут встречаться изменения пигментации, гирсутизм, сосудистые изменения, поражения ногтевых пластин, увеличение растяжимости кожи, зуд (см. табл. 1) [4, 5].

Однако в ряде случаев возможно развитие воспалительных заболеваний кожи, связанных с беременностью и обычно самостоятельно регрессирующих после родоразрешения [1, 2, 6—8]. Точная постановка диагноза при проведении дифференциальной диагностики воспалительных дерматозов в период беременности представляет сложную задачу, так как четкие критерии диагностики до настоящего времени не разработаны [9, 10]. Единой утвержденной международной классификации дерматозов беременных также не существует.

К специфическим дерматозам беременных относятся следующие заболевания (табл. 2) [1—3].

Важно отметить, что в период беременности возможно обострение или уменьшение клинических проявлений уже имеющихся хронических заболеваний, таких как псориаз, atopический дерматит, Т-клеточная лимфома кожи и др. [3]. Также в период

беременности возможно появление первых клинических симптомов хронических заболеваний кожи, не имевшихся ранее.

Приводим случай из клинической практики.

Пациентка Ч., 36 лет поступила в дневной стационар ФГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий» 24.04.2008 г. с диагнозом «дерматоз беременных». Больная предъявляла жалобы на распространенные высыпания по всему кожному покрову, в том числе на коже волосистой части головы, периодический зуд. Считает себя больной около 3 мес., когда при сроке беременности 12—13 нед. появились яркие папулезные элементы, локализовавшиеся преимущественно на коже живота. Высыпания сопровождалось сильным зудом. В течение недели очаги распространились на кожу верхних и нижних конечностей.

Локальный статус при поступлении. Кожный процесс носит распространенный характер. Высыпания локализованы на коже ушных раковин, шеи, спины, боковых поверхностей туловища, на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, представлены куполообразными узелками размером от 2 до 5 мм в диаметре, ярко-красного цвета с синюшным оттенком, покрытыми геморрагическими корочками. На коже живота и спины имеются участки вторичной гиперпигментации на местах разрешившихся высыпаний.

Данные лабораторных анализов. В клиническом анализе крови выявлено повышение СОЭ (52 мм/ч), остальные показатели — в пределах физиологической нормы. В биохимическом анализе крови, в общем анализе мочи патологических изменений не выявлено.

Проводимая терапия. Раствор натрия хлорида 400,0 мл внутривенно капельно № 5, раствор каль-

Таблица 1

Изменения кожи и ее придатков в период беременности

	Вид изменений	Локализация	Механизм развития
Изменения пигментации	Локальная гиперпигментация кожи	Пигмент чаще всего откладывается в коже сосков и околососковых кружков, белой линии живота и наружных половых органов, иногда в коже внутренней поверхности бедер	Гиперпигментация обусловлена повышением уровня эстрогенов и прогестерона, а также повышением чувствительности отдельных участков кожи к половым гормонам
	Хлоазма беременных (так называемая маска беременных)	Гиперпигментация кожи лица в виде симметричных коричневатых пятен, имеющих разную насыщенность и располагающихся на лбу и щеках, иногда на верхней губе. Наблюдается у 65–75% беременных	В основе патогенеза хлоазмы беременных лежит физиологическое повышение уровня эстрогенов и прогестерона, а также воздействие солнечных лучей
Изменения волос	Гирсутизм	Усиленный рост волос на лице, туловище, ногах	Во время беременности увеличивается продолжительность стадии роста волос (анаген), замедляется ее переход в стадию покоя (телоген)
Сосудистые изменения	Эритема ладоней	Покраснение кожи ладоней в области тенара и гипотенора	Эти изменения связывают с действием эстрогенов
	Гемангиома	Возникает на коже головы, шеи и представляет собой красное пятно диаметром 2–10 мм, в центре которого находится мелкая пульсирующая папула красного цвета	Эти изменения связывают с действием эстрогенов
Изменение ногтевых пластин	Онихолизис (один из типов дистрофии ногтей)	При этом типе происходит разволокнение части ногтевой пластины, прилегающей к ногтевому ложу, и постепенное отслоение ее от ложа, которое всегда начинается от свободного края или боковых валиков и продвигается к матрице	В основе заболевания лежат нарушения трофики, а также функции нервной и эндокринной систем
Стрии беременных		Линейные рубцы с розовым или красноватым оттенком, образующиеся под прямым углом к кожным линиям на животе, молочных железах, ягодицах, бедрах и паховой области	В основе развития стрий лежит нарушение функционирования фибробластных клеток кожи в результате повышения уровня стероидных гормонов в крови беременных
Зуд беременных		Обычно локализуется в области живота, но может носить генерализованный характер	Развитие зуда связывают с развитием холестаза, усилением экскреции желчных кислот под влиянием эстрогена и прогестерона

Таблица 2

Специфические дерматозы беременных

Диагноз	Клинические проявления	Локализация	Лабораторные исследования
Полиморфный дерматоз беременных	Зудящие уртикарно-папулезные и бляшкоподобные высыпания, образующие местами полициклические очаги, возможно появление единичных везикулезных элементов	Кожа живота (стрии), в дальнейшем высыпания распространяются на грудь и верхние конечности	Общий анализ крови: умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ. Гистологическое исследование: периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация верхних слоев дермы, отек сосочкового слоя дермы, очаговый паракератоз и спонгиоз. Комплементсвязывающий фактор герпеса беременных в крови отсутствует.
Герпес беременных	Вначале уртикарные элементы, которые могут приобретать характер бляшек, полос, концентрических колец. В дальнейшем появляются везикулы и большие пузыри. Высыпания сопровождаются мучительным зудом	Процесс начинается в большинстве случаев с области пупка, затем распространяется на кожу живота, бедер, ладоней, подошв редко — на слизистые оболочки	Общий анализ крови: эозинофилия, повышение СОЭ. Гистологическое исследование: периваскулярная эозинофильная и лимфогистиоцитарная инфильтрация глубоких и поверхностных слоев дермы, субэпидермальные пузыри. При иммунофлюоресцентном исследовании выявляют массивные линейные отложения С3 компонента комплемента вдоль базальной мембраны. В некоторых случаях они сочетаются с отложением IgG. В крови присутствуют IgG-антитела (АТ) к базальной мембране (методом непрямого иммунофлюоресценции их находят у 20% больных, а с помощью ИФА и иммуноблотинга — более чем у 70%). В большинстве случаев выявляют комплементсвязывающий фактор герпеса беременных — IgG-АТ, который связывается с базальной мембраной амниотического эпителия и обладает большим сродством к комплементу
Герпетическое импетиго Гебры	На воспалительном отечном фоне появляются множественные герпетическим образом расположенные мелкие пустулезные элементы. Пустулы с бело-желтым или зеленовато-желтым содержимым, после вскрытия покрываются грязными гнойно-геморрагическими коричневыми корочками	Располагаются на разных участках кожного покрова, чаще в крупных складках	Общий анализ крови: повышение СОЭ. Гипокальциемия крови. Гистологическое исследование: в верхнем слое эпидермиса обнаруживают спонгиозные пустулы, представляющие собой гипертрофическую форму микроабсцессов Мунро. Посев содержимого пустул стерилен
Почесуха беременных (пруриго)	Проявляется диссеминированными, зудящими пруригинозными высыпаниями в виде экскориированных узелков с геморрагическими корочками на вершине	Высыпания локализованы на разгибательной поверхности конечностей и туловище	Гистологическое исследование: нерезко выраженный акантоз, паракератоз, смешанные периваскулярные инфильтраты, содержащие эозинофилы и нейтрофилы

ция глюконата 10% — 10,0 мл внутримышечно № 3, фенкарал 1 таблетка 2 раза в сут. Наружно: крем Элоком, азуленовый крем.

На фоне терапии отмечалось незначительное улучшение кожного процесса: уменьшился зуд, прекратилось появление новых высыпаний.

Через 10 дней с момента госпитализации пациентка была выписана в связи с необходимостью госпитализации в родильное отделение с подозрением на от-

слойку плаценты. 15.05.2008 г. она родила здорового мальчика. Через 2—3 дня после физиологических родов произошел полный регресс высыпаний. Через 2 нед. пациентка отметила появление новых единичных высыпаний на конечностях, которые постепенно распространились по всему кожному покрову, исключая кожу волосистой части головы, ладоней и подошв. В связи с этим пациентка была повторно госпитализирована в ФГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий».

Локальный статус на момент повторной госпитализации несколько отличался от предыдущего. Процесс носил распространенный характер, высыпания локализовались на коже ушных раковин, шее, спине, боковых поверхностях туловища, на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, были представлены мелкими узелками размером 1,2—3 мм в диаметре, серопапулами, на поверхности элементов наблюдались геморрагические корочки. На коже лица, верхних и нижних конечностей имелись единичные сгруппированные пузырьки размером до 3 мм с прозрачным содержимым и плотной крышкой. Часть элементов располагалась на видимо неизменной коже, некоторые — на эритематозном, отечном фоне. На местах разрешившихся высыпаний сохранялась вторичная гиперпигментация. На коже лица, спины имелись множественные элементы, напоминающие вульгарные угри.

На основании клинической картины поставлен предварительный диагноз «герпетический дерматит Дюринга». Для его уточнения были проведены следующие диагностические исследования согласно алгоритму обследования больных буллезными дерматозами:

- 1) определение количества эозинофилов в пузырной жидкости — 27%;
 - 2) цитологическое исследование отпечатка дна пузыря — акантолитические клетки не обнаружены;
 - 3) гистологическое исследование: умеренный акантоз эпидермиса и ортокератотический гиперкератоз. В центральной части биоптата имелся внутриэпидермальный пузырь, локализованный в непосредственной близости от устья волосяного фолликула. В полости пузыря были видны густые скопления нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов. Сосочковая дерма в области пузырьного элемента густо инфильтрирована гистиоцитами, лимфоцитами с примесью эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов. В краевых зонах биоптата наблюдалась небольшая периваскулярная инфильтрация гистиолимфоцитарного характера. Заключение: выявленные изменения не позволяют исключить диагноз герпетического дерматита Дюринга;
 - 4) иммуноморфологическое исследование (реакция прямой иммунофлюоресценции) — выявлено линейное гомогенное отложение IgA вдоль lamina lucida базальной мембраны;
 - 5) в клиническом анализе крови обнаружено повышение СОЭ до 50 мм/ч, в биохимическом анализе крови — повышение уровня ревматоидного фактора до 25 МЕ/мл (при норме до 14 МЕ/мл);
 - 6) анализ крови на содержание гормонов: содержание свободного тестостерона дегидротестостерона в пределах нормы, уровень андростендиона несколько понижен;
 - 7) показатели коагулограммы в пределах нормы.
- По клинико-анамнестическим данным и результатам лабораторных исследований (прямая ИФА,

гистологическое исследование, исследование содержимого пузыря и акантолитических клеток) установлен диагноз: «IgA линейный дерматоз».

IgA-линейный дерматоз — редкий пузырьный дерматоз, разновидность герпетического дерматита Дюринга. Характеризуется субэпидермальными пузырьками и гомогенными линейными отложениями IgA вдоль базальной мембраны. От герпетического дерматита Дюринга его отличают иммуноморфологические и иммунологические признаки, а также отсутствие целиакии [3].

Большой проведено 3 сеанса мембранного плазмафереза на аппарате «Гемофеникс» с ПФ «Роса», инъекции тавегила по 2 мл внутримышечно № 3, раствора кальция глюконата 10% по 10,0 мл внутримышечно № 4, инфузии реамберина 400,0 мл внутривенно капельно № 4, раствора натрия хлорида 0,9% 400,0 мл + преднизолон 60 мг № 1, раствора натрия хлорида 0,9% 400,0 мл + преднизолон 30 мг № 8. Наружно: азуленовый крем, мазь Бактробан, мазь Локоид, мазь Акридерм, мазь Фуцикорт, крем Фуцидин.

На фоне терапии отмечено улучшение кожного процесса. Уменьшился зуд, прекратилось появление новых высыпаний. Элементы частично разрешились с явлениями вторичной гиперпигментации. Пациентка выписана с рекомендациями продолжить прием преднизолона перорально в суточной дозе 30 мг с последующим постепенным снижением дозы.

Таким образом, диагностика заболеваний кожи и постановка правильного диагноза у женщин в период беременности представляет сложную задачу.

Литература

1. Потекаев Н.С., Иванов О.Л., Молочков В.А., Кряжева С.С., Мареева Е.Б., Самгин М.А., Банченко Г.В. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. О.Л. Иванова. М.: Медицина, 1997. С. 63—65, 202—203.
2. Блак М., Макай М., Брауде П., Вон Джоунз С., Маргессон Л. Кожные болезни в акушерской и гинекологической практике: Пер. с англ. / Под ред. проф. В.Н. Прилепской и проф. Е.В. Липовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 25—29, 32—35, 53—56.
3. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. Пер. с англ. М.: Практика, 2007. С. 160—164, 506—508.
4. Augustine R.A., Ladyman S.R., Grattan D.R. From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy // *J. Physiol.* 2008. Vol. 586, № 2. P. 387—97.
5. Bolanca I., Bolanca Z., et al. Chloasma — the mask of pregnancy // *Coll. Antropol.* 2008. Vol. 32, Suppl 2. P. 139—41.
6. Kroumpouzou G., Cohen L.M., Specific dermatoses of pregnancy: an evidence — based systematic review // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 188, № 4. P. 1083—92.
7. Ambros-Rudolph C.M., Müllegger R.R. et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two — center study on 505 pregnant patients // *Am. J. Acad. Dermatol.* 2006 Mar. Vol. 54, № 3. P. 395—404.
8. Vaughan J.; Hern S. et al. A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles // *Br. J. Dermatol.* 1999. Vol. 141, № 1. P. 71—81.
9. Ambros-Rudolph C.M. Dermatoses of pregnancy. // *Journal of the German Society of Dermatology.* 2006. Vol. 4, № 9. P. 748—59.
10. Holmes R.C., Black M.M. The specific dermatoses of pregnancy: a reappraisal with special emphasis on a proposed simplified clinical classification // *Clin. Exp. Dermatol.* 1982. Vol. 7, № 1. P. 65—73.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОЖИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ LOCOWASE REPAIR®

К.Н. МОНАХОВ, Е.В. СОКОЛОВСКИЙ, Н.А. ХОЛОДИЛОВА

Correction of the epidermal barrier failure in patients with chronic skin diseases using Locobase REPAIR®

K.N. MONAKHOV, YE.V. SOKOLOVSKY, N.A. KHOLODILOVA

Об авторах:

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

Е.В. Соколовский — заведующий кафедрой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор

Н.А. Холодилова — старший лаборант Кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

В статье изложены результаты рандомизированного открытого исследования эффективности комбинации крема Локобейз Рипеа и мази Локоид в сравнении с монотерапией мазью Локоид. В исследовании принимали участие 40 пациентов: 16 пациентов с хронической экземой, 15 — с атопическим дерматитом и 9 пациентов с псориазом (29 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 19 до 74 лет. Показано, что крем Locobase REPAIR® эффективен и безопасен в применении и его использование позволяет улучшить состояние эпидермального барьера, повысить качество жизни пациентов и снизить стероидную нагрузку на кожу.

Ключевые слова: Атопический дерматит, экзема, псориаз, кожный барьер, Локобейз REPAIR®, Локоид.

The article discloses results of a randomized open-label study for the efficacy of a combination of the Locobase Repair cream and Locoid ointment as compared to the monotherapy with the Locoid ointment alone. The study involved 40 patients: 16 patients with chronic eczema, 15 patients with atopic dermatitis and nine patients with psoriasis (29 female and 11 male patients) aged 19-74. According to the study results, the application of the Locobase REPAIR® cream was efficient and safe, and its administration makes it possible to improve the epidermal barrier condition, improve the patients' quality of life and reduce the steroid loan on the skin.

Key words: Atopic dermatitis, eczema, psoriasis, skin barrier, Locobase REPAIR®, Locoid.

В настоящее время в практике дерматолога все чаще встречаются хронические дерматозы, сопровождающиеся сухостью кожи (атопический дерматит, экзема, псориаз). Несмотря на различие этиологии, патогенеза и клинических проявлений этих заболеваний, их объединяет нарушение барьерных свойств кожи, возникающее вследствие различных механизмов. Так, у пациентов с атопическим дерматитом и экземой отмечается низкий уровень керамидов 1 и 3-го типа, что в сочетании с повышением уровня свободного холестерина приводит к нарушению липидного эпидермального барьера [1, 2].

Известно, что при дисфункции кожного барьера происходит нарушение синтеза липидов, их накопления в ламеллярных тельцах, изменение их биохимического состава. Уменьшение содержания ли-

пидов в роговом слое приводит к снижению эластичности корнеоцитов и увеличению межклеточных промежутков. При этом открываются ворота для экзогенных антигенов, что в конечном итоге приводит к развитию воспаления [3]. Вышеуказанные изменения имеют прямую зависимость от нарушений барьерных свойств кожи, а также увеличивают трансэпидермальную потерю воды [2].

По мнению ряда авторов, одной из причин развития дисфункции кожного барьера является генетический дефект синтеза филаггрина — белка, обеспечивающего процесс ороговения кератиноцитов. Так, по данным исследования F. Smith et al. [4], мутация гена профилаггрина (FLG), расположенного в 1q21 хромосоме, выявляется у 10% населения. Изменение структуры данного гена расценивается как фактор риска развития у пациентов ихтиоза, атопического дерматита и псориаза [5, 6].

Таким образом, важнейшим компонентом терапии вышеуказанных заболеваний как при обостре-

нии, так и в период ремиссии являются препараты, восстанавливающие целостность эпидермального барьера, так называемые эмолиенты, оказывающие увлажняющее и повышающее жирность кожи действие. Большинство современных эмолиентов обладают непродолжительным увлажняющим действием, что требует многократного нанесения препарата в течение дня, ограничивая привычный образ жизни пациентов. Современный пациент ожидает от наружного лечения не только быстрого облегчения воспалительных и субъективных симптомов заболевания, сокращения сроков лечения, но при этом удобства и комфорта применения, не ограничивающего его социальную и профессиональную активность и, как следствие этого, существенного улучшения качества жизни. Такими свойствами обладает крем Locobase REPAIR® с высоким (более 63%) содержанием липидов. Липиды, входящие в состав препарата Locobase REPAIR®, идентичны липидам кожи (холестерин, керамиды, свободные жирные кислоты) и представлены в соотношении, оптимальном для восстановления барьерных свойств кожи.

В течение часа после нанесения препарата за счет входящего в его состав жидкого и наночастиц твердого парафина возникает окклюзионный эффект, препятствующий трансэпидермальной потере воды. Входящие в состав препарата керамиды III и жирные кислоты восполняют недостаток липидов рогового слоя эпидермиса и, далее, проникают в ламеллярные тельца, где встраиваются в естественные липидные пласты. Этот эффект продолжается около 24 часов, обеспечивая длительное восстановление барьера кожи.

Материалы и методы

На кафедре дерматовенерологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в течение 3 месяцев проводилось рандомизированное открытое клиническое исследование с параллельными группами по оценке эффективности и безопасности местного использования крема Locobase REPAIR® в сочетании с мазью Локоид в сравнении с монотерапией мазью Локоид у взрослых пациентов с атопическим дерматитом средней степени тяжести, хронической экземой (хроническим контактным дерматитом) средней степени тяжести и обыкновенным псориазом средней степени тяжести.

В исследовании принимали участие 40 пациентов: 16 пациентов с хронической экземой, 15 — с атопическим дерматитом и 9 пациентов с псориазом (29 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 19 до 74 лет. Все пациенты случайным образом были разделены на 2 группы:

1. Пациенты 1-й группы получали терапию 0,1% мазью гидрокортизона 17-бутирата (Локоид) местно 2 раза в сутки ежедневно в течение 7—28 дней параллельно с применением крема Locobase REPAIR® местно 2 раза в сутки в период обострения с перехо-

дом на 1 раз в сутки в период ремиссии ежедневно в течение 3 месяцев.

2. Пациенты 2-й группы использовали 0,1% мазь гидрокортизона 17-бутирата (Локоид) местно 2 раза в сутки ежедневно в период обострения заболевания течение 7—28 дней.

При первичном визите, через неделю на фоне обострения заболевания и далее ежемесячно на протяжении всего исследования у всех пациентов оценивалась степень тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD, хронической экземы и псориаза согласно шкалам EASI и PASI соответственно. Степень снижения качества жизни оценивалась согласно дерматологическому индексу качества жизни. Для объективной оценки барьерной функции кожи у всех пациентов измерялся уровень гидратации рогового слоя эпидермиса (корнеометрия) и степень трансэпидермальной потери воды (теваметрия) на аппарате MPA-5, производство Courage + Khazaka electronic GmbH (Германия).

Результаты и обсуждение

При первичном визите степень тяжести хронической экземы согласно индексу EASI у пациентов обеих групп различалась слабо (11,4 у пациентов, получавших монотерапию Локоидом, и 10,6 у пациентов, получавших комбинированную терапию Локоидом и кремом Locobase REPAIR®). На протяжении исследования данный показатель неуклонно снижался в обеих группах. У пациентов, получавших монотерапию, на момент завершения исследования вышеуказанный индекс составил 2,4, что говорит о неполном разрешении кожного процесса. У пациентов, получавших комбинированную терапию, EASI достиг 1, что свидетельствует о том, что у большинства пациентов к этому времени патологический процесс разрешился полностью (рис. 9—10).

Значительный клинический эффект обусловил и значительное повышение качества жизни, выразившееся в снижении соответствующего индекса, у пациентов, использовавших крем Locobase REPAIR®. Уже через 2 недели после начала терапии этот показатель уменьшился практически в 2 раза (с 11,5 до 7,1). В дальнейшем, поскольку все больные отмечали продолжение улучшения состояния кожи, индекс качества жизни продолжал снижаться (до 1,4). Данный показатель у пациентов, получавших монотерапию, снижался более медленно (с 9,2 до 3,1), а ко второму месяцу исследования можно отметить некоторую тенденцию к его повышению (рис. 11—12).

При исследовании физиологических показателей у всех пациентов был низкий уровень гидратации рогового слоя эпидермиса (7,2 у пациентов 1-й группы, 14,5 у пациентов 2-й группы, при норме 30), что свидетельствует о несостоятельности кожного барьера. В группе пациентов, получавших монотерапию, данный показатель незначительно увеличивался на протяжении всего исследования,

так и не достигнув нормы (24). У пациентов, использовавших крем Locobase REPAIR, в течение первых 2 недель уровень гидратации слабо менялся (с 7,2 до 9,5), но уже к концу первого месяца этот показатель значительно увеличился (15,9) и на момент завершения исследования достиг уровня, обычного для людей со здоровой кожей (33,6) (рис. 13—14).

Исходно, уровень трансэпидермальной потери воды был высоким в обеих группах. У пациентов 2-й группы на протяжении всего исследования данный показатель мало изменялся (с 44,1 до 36,61, при норме не выше 15). В группе пациентов, получавших комбинированную терапию, уровень трансэпидермальной потери воды постепенно снижался и к концу исследования достиг значений нормы (11), что подтверждает эффективность применения крема Locobase REPAIR® для восстановления барьера кожи (рис. 15—16).

Несколько неоднозначными оказались результаты, полученные у пациентов с атопическим дерматитом. При первом визите средний индекс SCORAD был высоким в обеих группах (33,75 у пациентов, использовавших крем Locobase REPAIR® и 30,1 у пациентов, получавших монотерапию). На протяжении исследования вышеуказанный показатель значительно снижался у всех пациентов. На момент завершения исследования средний индекс SCORAD у пациентов 1-й группы составил 3,2, а у 2-й — 1,5 (рис. 1—2).

Положительная тенденция регистрировалась и при оценке качества жизни больных. Исходно индекс качества жизни больных, получавших комбинированную терапию, был значительно выше (12,7 в сравнении с 6,7 у пациентов, получавших монотерапию). Через 3 месяца абсолютное большинство больных указало на незначительное влияние состояния кожи на полноценную жизнедеятельность (3 у пациентов 1-й группы и 1,8 у пациентов 2-й) (рис. 3—4).

При объективной оценке физиологических показателей кожи регистрировался низкий уровень гидратации рогового слоя эпидермиса и высокий уровень трансэпидермальной потери воды. Существенных результатов удалось достичь у пациентов, использовавших крем Locobase REPAIR® для восстановления кожного барьера. В этой группе пациентов значительно повысился уровень гидратации рогового слоя эпидермиса (40,6) и уменьшились трансэпидермальные потери воды (14,5). У пациентов, получавших монотерапию, к окончанию исследования данные показатели существенно не изменились (рис. 5—8).

У абсолютного большинства пациентов с псориазом к концу исследования высыпания регрессировали полностью, хотя необходимо отметить, что у пациентов 1-й группы при первичном визите степень тяжести псориаза, согласно индексу PASI, была значительно тяжелее (21,5 у пациентов 1-й группы и 13,9 у пациентов 2-й группы) (рис. 17—18).

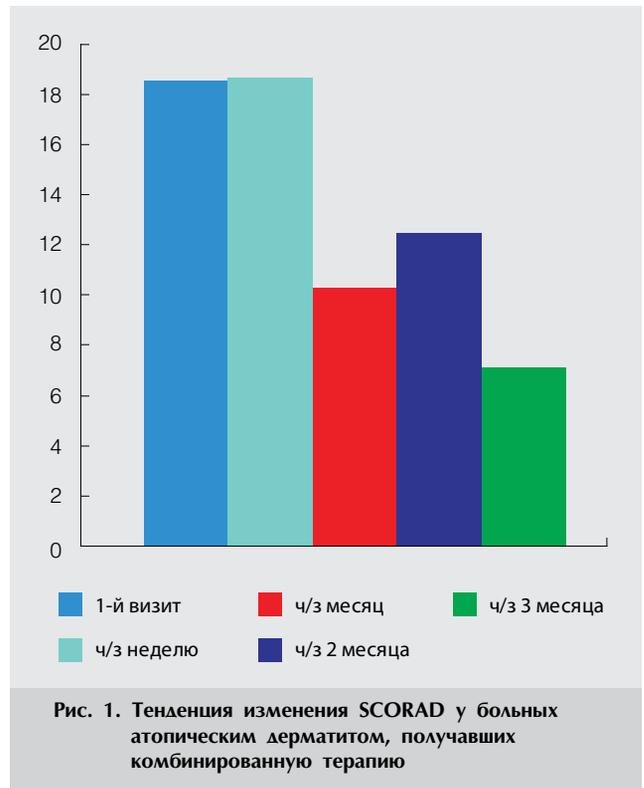


Рис. 1. Тенденция изменения SCORAD у больных атопическим дерматитом, получавших комбинированную терапию

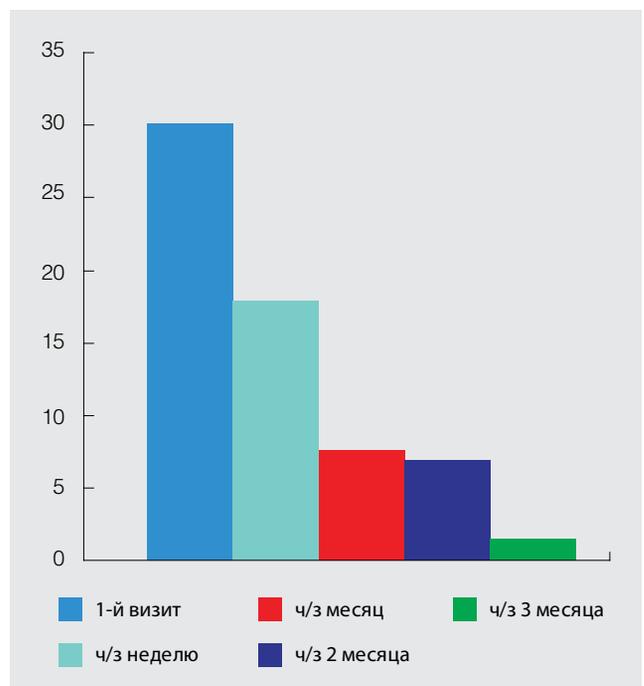
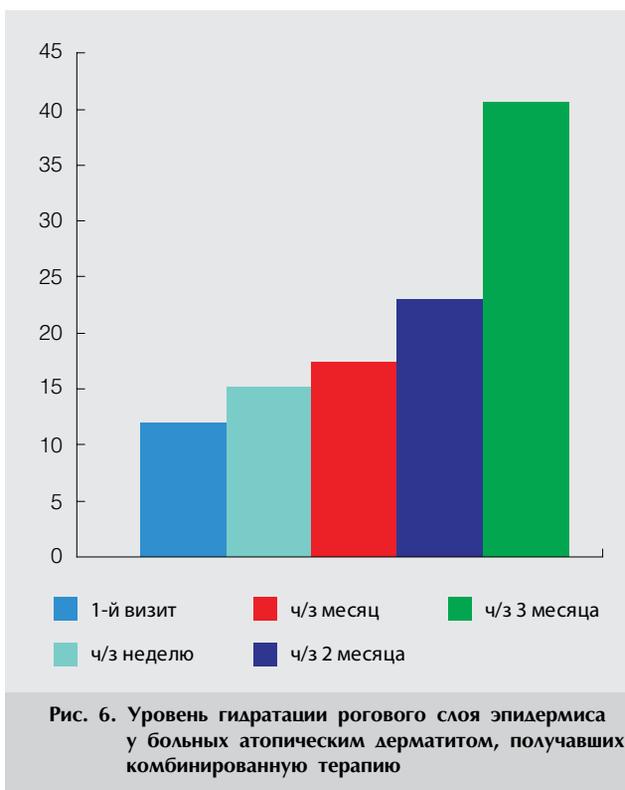
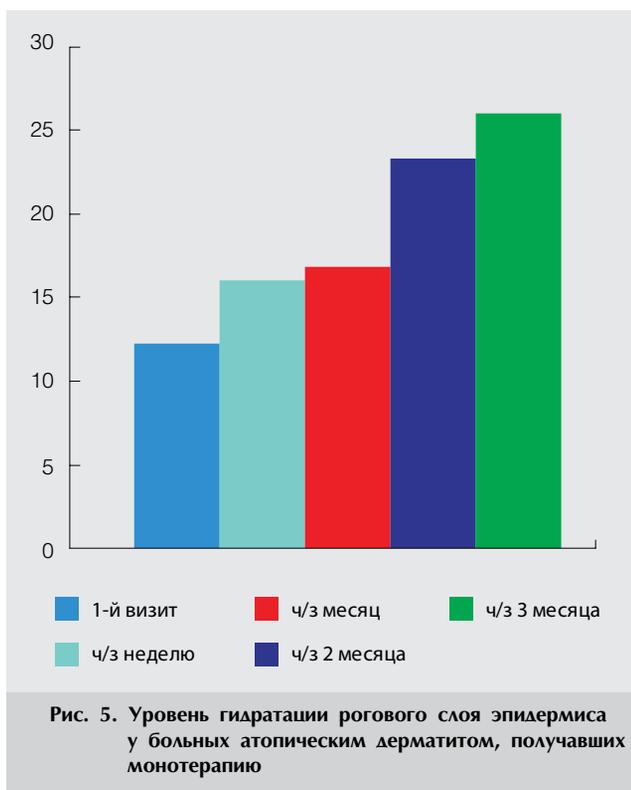
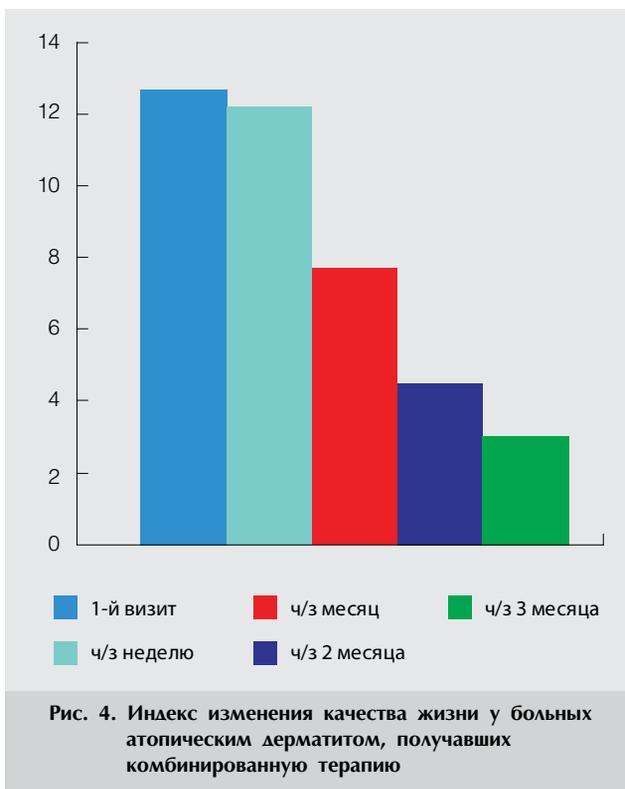
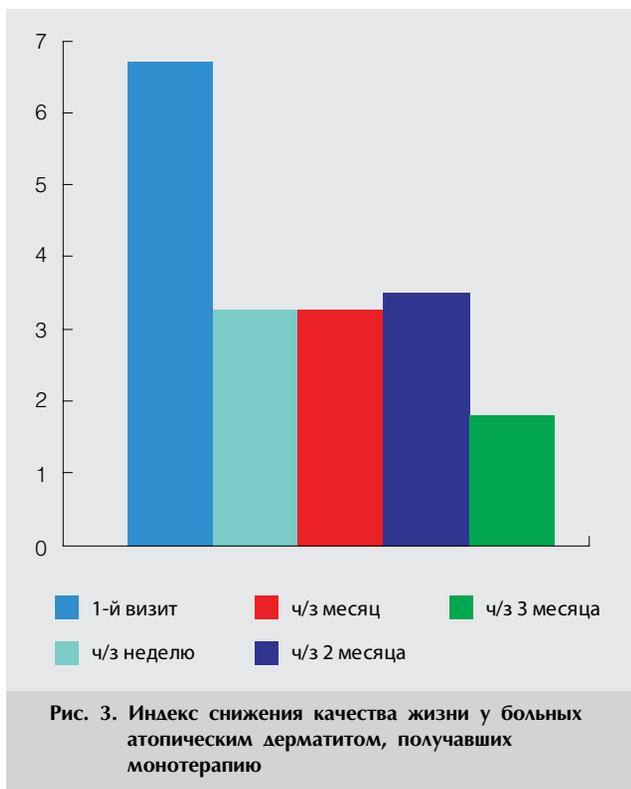


Рис. 2. Тенденция изменения SCORAD у больных атопическим дерматитом, получавших монотерапию



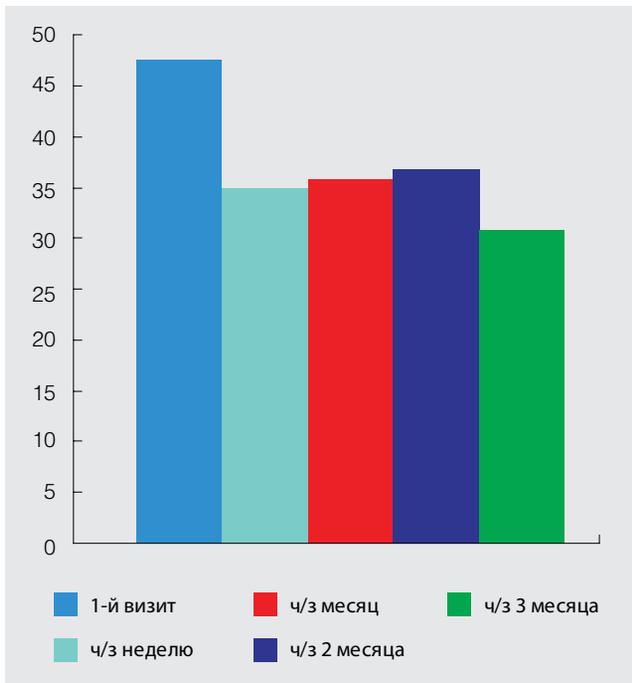


Рис. 7. Уровень ТЭПВ у больных atopическим дерматитом, получавших монотерапию

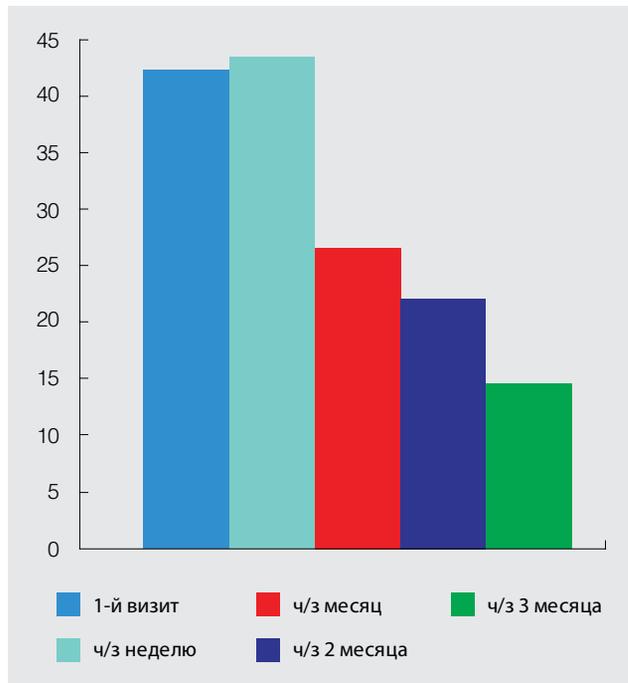


Рис. 8. Уровень ТЭПВ у больных atopическим дерматитом, получавших комбинированную терапию

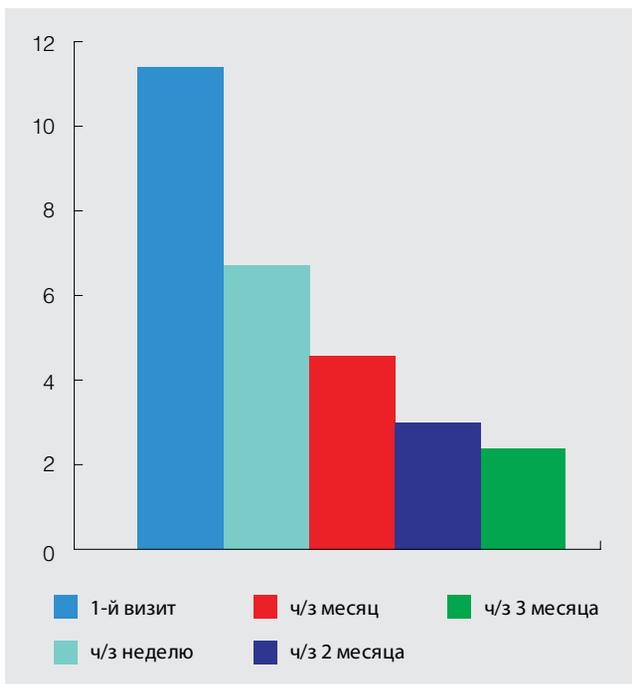


Рис. 9. Тенденция изменения EASI у больных экземой, получавших монотерапию

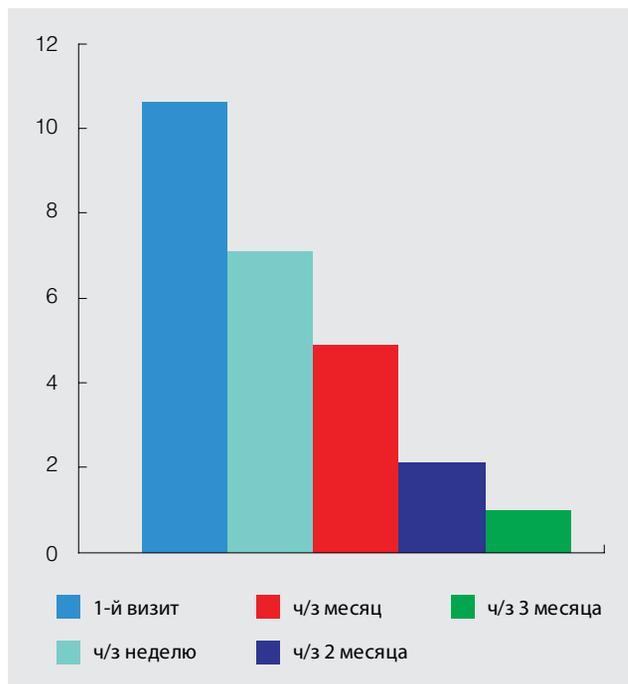


Рис. 10. Тенденция изменения EASI у больных экземой, получавших комбинированную терапию

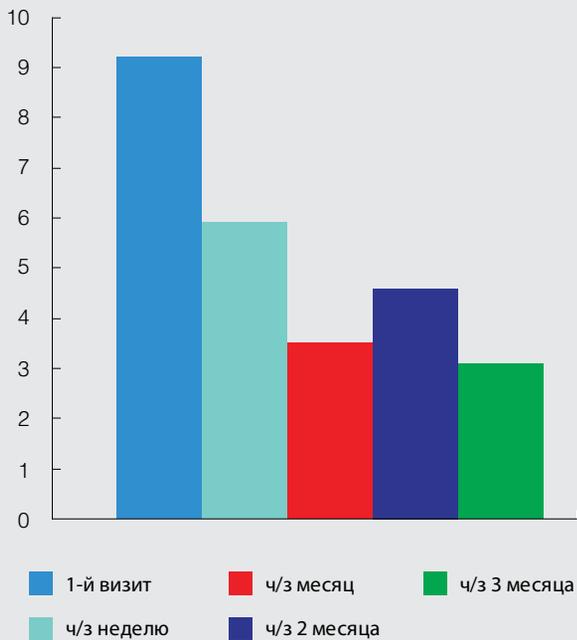


Рис. 11. Уровень изменения индекса качества жизни у больных экземой, получавших монотерапию

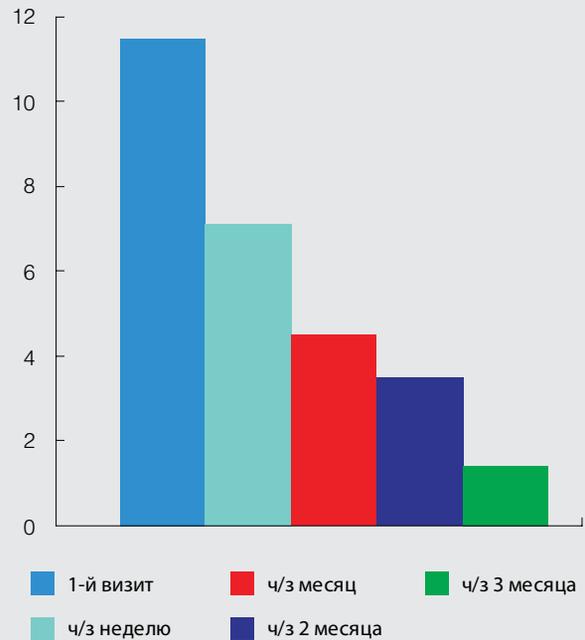


Рис. 12. Показатель снижения качества жизни у больных экземой, получавших комбинированную терапию

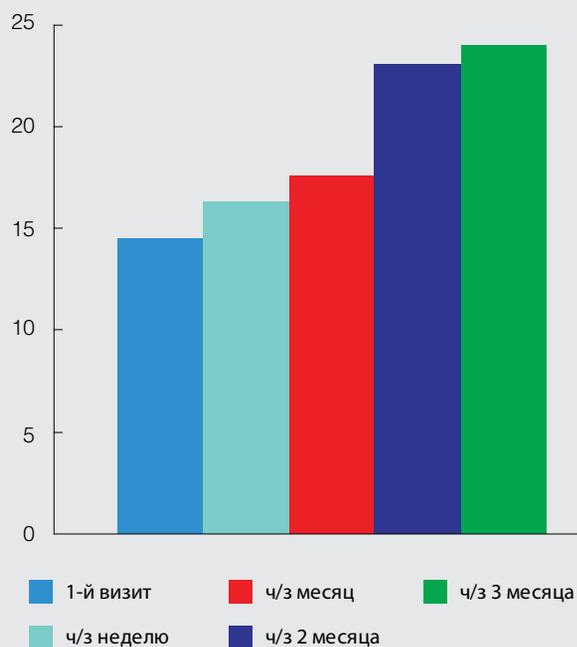


Рис. 13. Уровень гидратации рогового слоя эпидермиса у больных экземой, получавших монотерапию

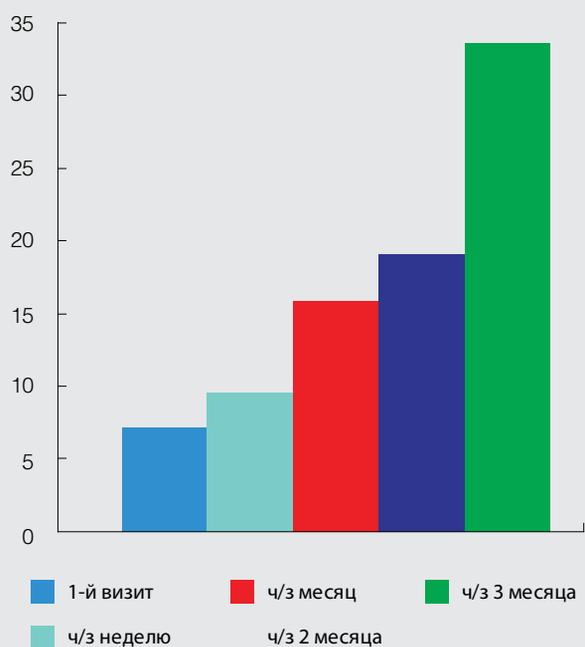


Рис. 14. Уровень гидратации рогового слоя эпидермиса у больных экземой, получавших комбинированную терапию

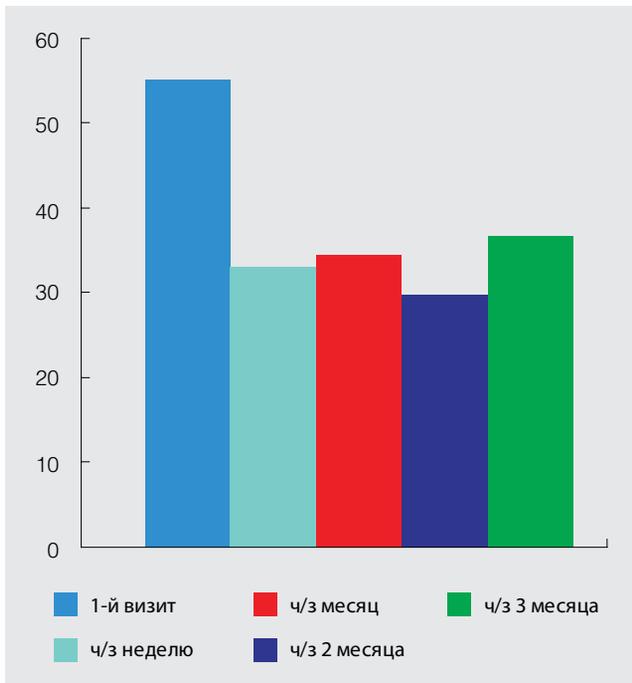


Рис. 15. Уровень ТЭПВ у больных экземой, получавших монотерапию

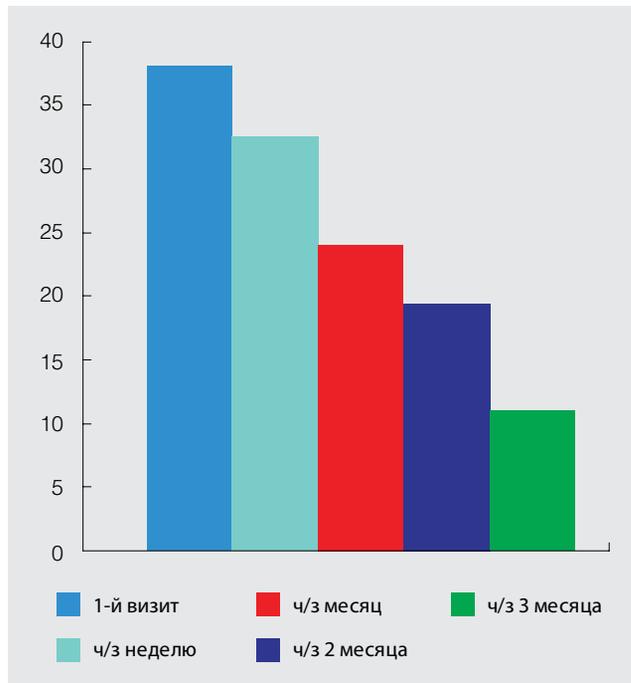


Рис. 16. Уровень ТЭПВ у больных экземой, получавших комбинированную терапию

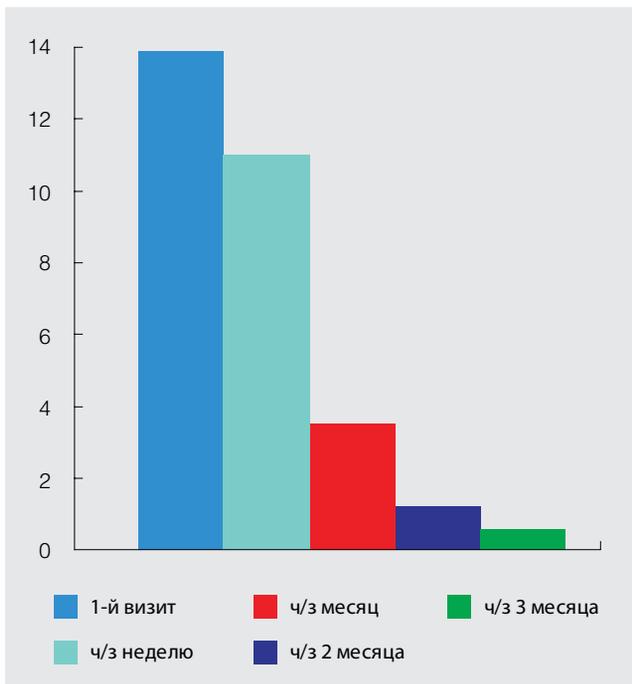


Рис. 17. Тенденция изменения PASI у больных псориазом, получавших монотерапию

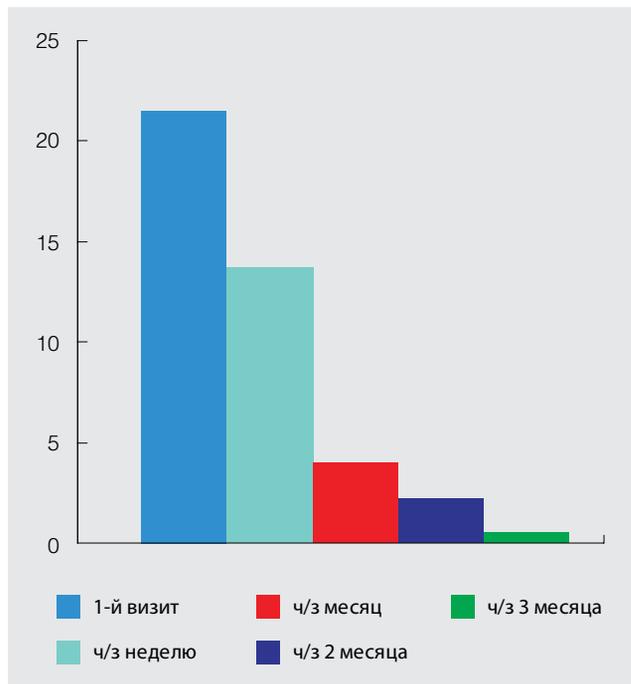
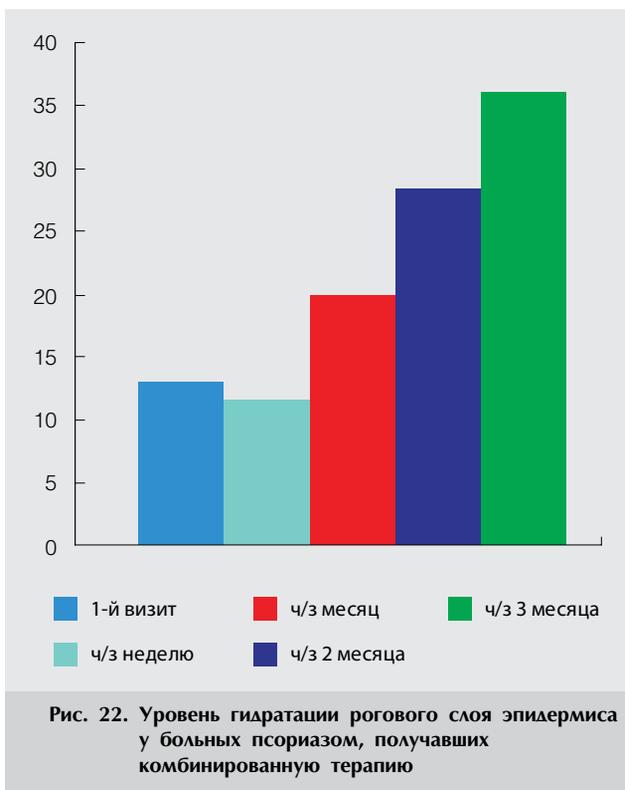
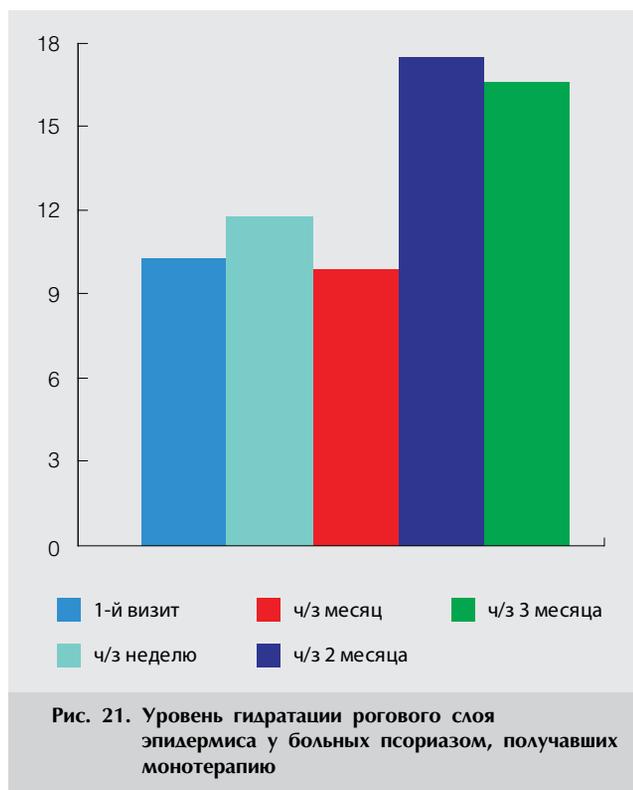
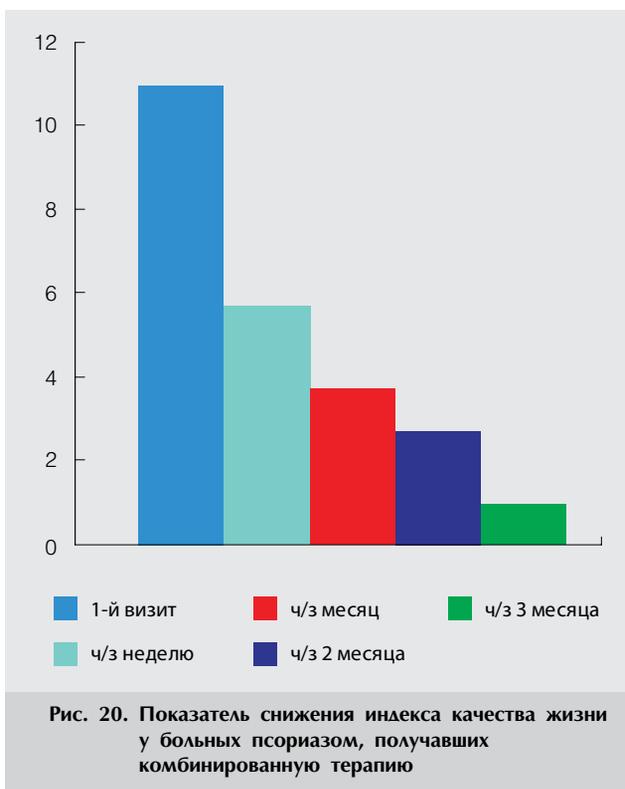
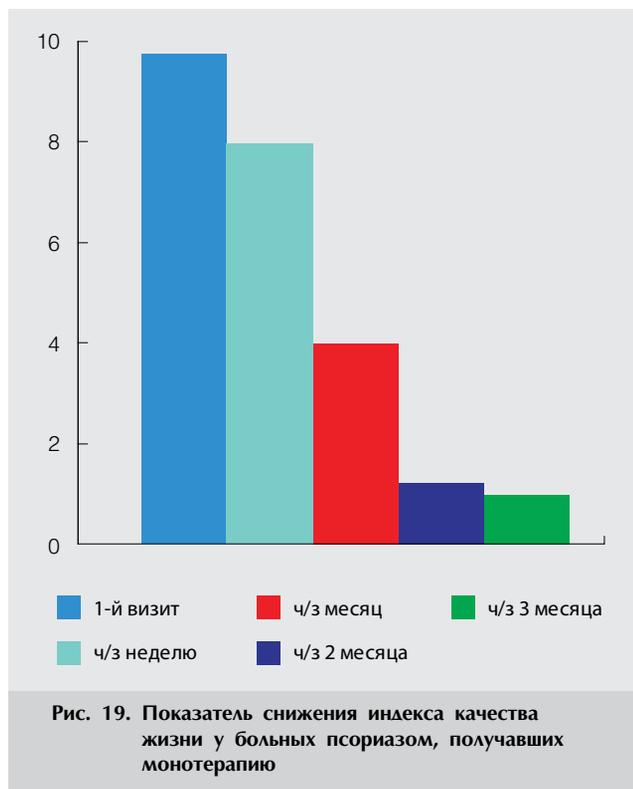
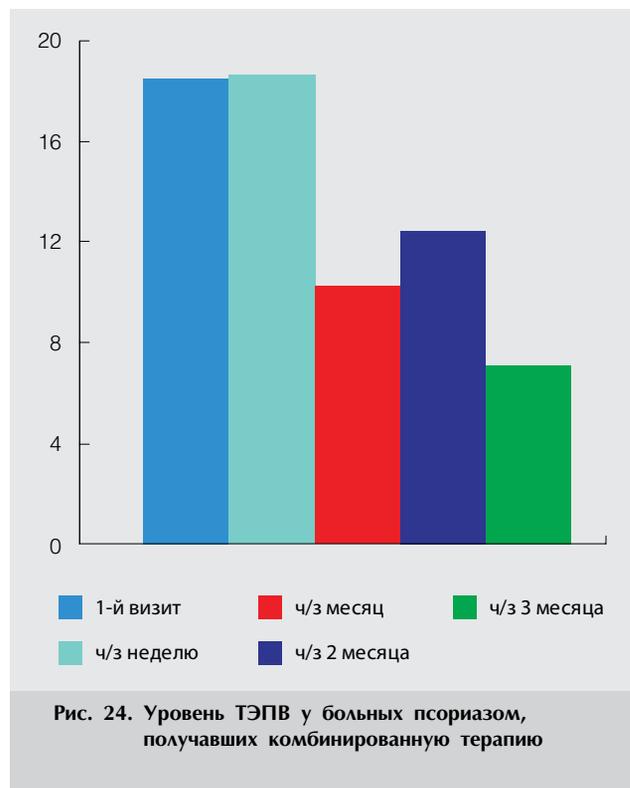
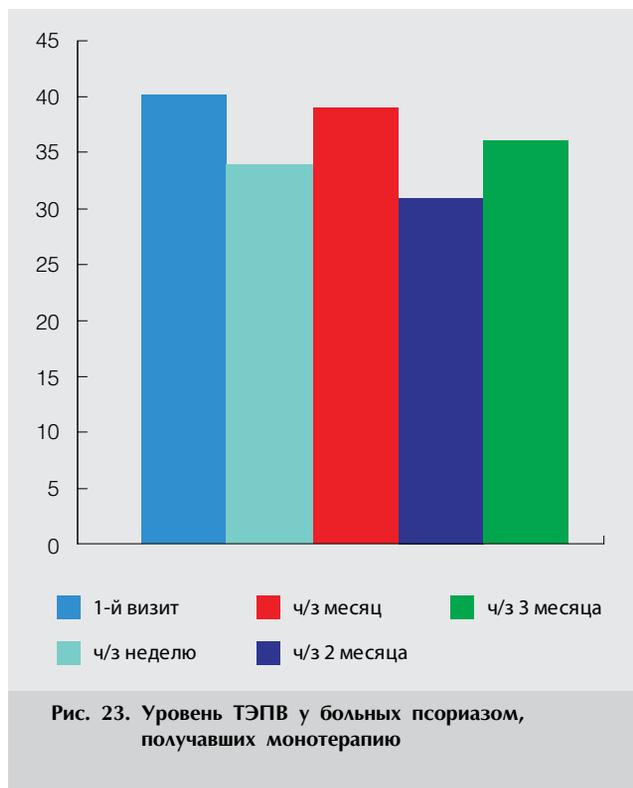


Рис. 18. Тенденция изменения PASI у больных псориазом, получавших комбинированную терапию





В связи с регрессом высыпаний, дерматологический индекс качества жизни значительно снизился у пациентов обеих групп и к концу исследования достиг 1 (рис. 19—20).

Как и в группе пациентов с атопическим дерматитом, несмотря на улучшение процесса со стороны кожи, у больных псориазом, получавших монотерапию локоидом, физиологические показатели не достигли значений нормы, что свидетельствует о нарушении кожного барьера на видимо непораженной коже. У пациентов, использовавших крем Locobase REPAIR®, показания корнео- и теваметрии достигли уровня, характерного для здоровой кожи (рис. 21—24).

Необходимо также отметить, что пациенты, получавшие комбинированную терапию, реже использовали топические глюкокортикостероиды в связи с отсутствием обострений кожного процесса.

Выводы

1. Современный крем Locobase REPAIR® эффективен и безопасен в применении.
2. За счет уникальной формулы препарата он оказывает длительное увлажняющее действие, что позволяет наносить препарат однократно в сутки, не ограничивая тем самым социальную и профессиональную активность пациентов.

3. Благодаря высокому содержанию липидов в составе препарата крем Locobase REPAIR® способствует восстановлению эпидермального барьера, что было доказано аппаратными методиками.

4. Использование крема Locobase REPAIR® позволяет снизить стероидную нагрузку на кожу благодаря удлинению срока ремиссии.

5. Крем Locobase REPAIR® может быть рекомендован к применению при состояниях, сопровождающихся сухостью кожи.

Литература

1. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, et al. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 1998; 78(1):27—30.
2. Melnik BC, Hollmann J, Erler E, et al. Microanalytical screening of all major stratum corneum lipids by sequential high-performance thin-layer chromatography. *J. Invest. Dermatol.* 1989;92(2):231—34.
3. Wuthrich B. Definition and diagnosis of intrinsic versus extrinsic atopic dermatitis In: Bieber TaL, DYM. *Atopic dermatitis.* Marcel Dekker, Inc.; 2002: p. 1—20.
4. Smith F.G., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. Et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat. Genet* 2006, 38: 337—42.
5. S. Hoffjan; S. Stemmler. On the Role of the Epidermal Differentiation Complex in Ichthyosis Vulgaris, Atopic Dermatitis and Psoriasis // *Br J Dermatol.* 2007;157(3):441—449.
6. McGrath JA ; Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease // *Trends Mol Med.* 2008; 14(1):20—7).

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИМВАСТАТИНА ПРИ ВУЛЬГАРНОМ ПСОРИАЗЕ

И.В. ШИРИНСКИЙ, Н.А. БАРОВСКАЯ, М.И. ЛЕОНОВА, В.С. КОЖЕВНИКОВ, В.С. ШИРИНСКИЙ

Efficacy and safety of simvastatin for psoriasis vulgaris — a historical control study

I.V. SHIRINSKY, N.A. BAROVSKAYA, M.I. LEONOVA, V.S. KOZHEVNIKOV, V.S. SHIRINSKY

Об авторах:

И.В. Ширинский — ФГУ «НИИ клинической иммунологии СО РАМН», г. Новосибирск, лаборатория иммунофармакологии

Н.А. Баровская — ФГУ «НИИ клинической иммунологии СО РАМН», г. Новосибирск, лаборатория клинической иммунологии

М.И. Леонова — ФГУ «НИИ клинической иммунологии СО РАМН», г. Новосибирск, отделение аллергологии

В.С. Кожевников — ФГУ «НИИ клинической иммунологии СО РАМН», г. Новосибирск, лаборатория клинической иммунологии

В.С. Ширинский — ФГУ «НИИ клинической иммунологии СО РАМН», г. Новосибирск, лаборатория иммунофармакологии

В последние годы показано, что статины обладают иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами. Прием статинов ассоциирован с клиническим улучшением при аутоиммунных заболеваниях — ревматоидном артрите, рассеянном склерозе. Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности применения симвастати́на при вульгарном псориазе. Обследованы 15 больных бляшечным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. Группа контроля состояла из 12 человек. Изучалось влияние терапии симвастати́ном в дозе 40 мг в сутки в течение 8 нед. на показатели выраженности поражения кожи (psoriasis area and severity index, PASI), качество жизни (dermatology life quality index, DLQI) и параметры иммунного статуса. У пациентов, принимавших симвастати́н, в динамике лечения наблюдалось достоверно более выраженное, чем в контрольной группе, уменьшение индекса PASI. Вывод: лечение симвастати́ном уменьшает клинические проявления псориаза.

Ключевые слова: псориаз, иммуномодуляция, системная терапия, ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы, статины.

Statins have recently been shown to have immune-modulating and anti-inflammatory properties. Administration of statins is associated with clinical improvement for such autoimmune diseases as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. The goal of this trial is to study the efficacy and safety of simvastatin for psoriasis vulgaris. The study involved 15 patients with moderate to severe plaque psoriasis. The control group comprised 12 people. The impact of the simvastatin therapy administered in the dose of 40 mg per day for eight weeks on the skin affection severity indices (psoriasis area and severity index, PASI), quality of life (dermatology life quality index, DLQI) and immune status parameters was under examination. The PASI index improvement observed in the dynamics of treatment was more evident in patients from the simvastatin group than in patients from the control group. A conclusion is made that the treatment with simvastatin reduces clinical manifestations of psoriasis. To compare the efficacy of simvastatin and present-day system therapy of psoriasis as well as to assess the effect of statins on the risk of cardiovascular diseases, additional studies are needed.

Key words: psoriasis, immune modulation, systemic therapy, inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, statins.

В последние годы во всем мире возрос интерес к обратимым ингибиторам 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (стати́нам), благодаря открытию их новых иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств. Стало известно, что помимо коррекции нарушений липидного обмена статины способны уменьшать выраженность воспаления, изменять активность хел-

перных Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 2-го типа (Th2) при некоторых экспериментальных моделях Т-хелпер 1 (Th1)-зависимых аутоиммунных заболеваний [1, 2]. Статины подавляют активность ревматоидного артрита [3] и снижают число очагов поражения при рассеянном склерозе [4]. Опыт использования статинов при псориазе ограничивается нашим исследованием с дизайном «до — после», показавшим ассоциацию лечения симвастати́ном с уменьшением площади и выраженности поражения кожи [5].

Для подтверждения этих пилотных данных мы провели контролируемое исследование эффективности и безопасности применения симвастати-на у пациентов с бляшечным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения.

Материал и методы

Обследованы 15 больных вульгарным псориазом. Протокол испытания был одобрен локальным Этическим комитетом, все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия. Главными критериями включения являлись диагноз псориаза, поставленный более чем за 3 мес. до включения в исследование, поражение более 10% кожи. За 1 мес. до включения и в течение всего исследования не разрешалось использовать препараты для системной терапии псориаза (ретиноиды, метотрексат и циклоспорин А, биологические препараты) и фототерапию. Допускалось применение аппликаций топических глюкокортикоидных препаратов низкой активности. Пациенты получали симвастатин в дозе 40 мг в день в течение 2 мес. Обследование проводили перед началом лечения и далее каждые 4 нед. Для оценки клинической эффективности лечения использовали индекс активности и распространенности поражения при псориазе (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) [6] и дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI) [7].

Группа контроля была сформирована из 12 пациентов, принимавших участие в открытом исследовании эффективности использования активированных аутологичных Т-лимфоцитов на фоне стандартного лечения псориаза, проводившемся в клинике нашего института в 2005 г. (неопубликованные

данные). Это испытание было прекращено из-за отсутствия, по мнению исследователей, клинического эффекта от изучаемой терапии.

Перед началом исследования был проведен предварительный расчет необходимого количества пациентов в группе лечения симвастатином, который бы позволил с мощностью 80% выявить 30% различие изменения индекса PASI между опытной и контрольной группами при их соотношении 1:1. Предполагаемый размер эффекта при приеме симвастати-на был определен на основании результата проведенного нами ранее пилотного испытания [5]. Подсчитано, что для обеспечения необходимой мощности исследования в опытную группу следует включить не менее 12 больных.

Опытная и контрольная группы сравнивались по относительному улучшению PASI, DLQI, общей оценке поражения кожи врачом, частоте 50%, 75% и 90% уменьшения PASI в динамике лечения. Первичной конечной точкой исследования было улучшение PASI в процентах.

Идентификацию популяций лимфоцитов и моноцитов осуществляли с использованием моноклональных антител в соответствии с инструкцией производителя, количественный учет проводили на иммуноцитометре FACS-Calibur (Becton Dickinson, США).

Статистическая значимость различий между непрерывными показателями оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни, сравнение дихотомических параметров проводилось с использованием критерия χ^2 . Для статистических вычислений и построения графиков использовали программный пакет GraphPad Prism, версия 4.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Характеристика	Симвастатин	Контроль
Возраст, годы:		
среднее значение	45,6	39,8
95% ДИ	37,6—53,5	34,6—45,1
PASI:		
среднее значение	25,7	19
95% ДИ	22,3—29,2	9,5—28,4
DLQI:		
среднее значение	16,2	13,6
95% ДИ	13,4—19,1	8,9—18,3
Оценка поражения кожи врачом:		
среднее значение	3,4	3,5
95% ДИ	3,2—3,6	3,16—4

Примечание. * $p < 0,05$; ДИ — доверительный интервал.

Результаты

Базовые характеристики пациентов представлены в табл. 1, из которой видно, что у больных группы симвастатина регистрировался достоверно более высокий показатель PASI.

На 8-й неделе терапии в опытной группе процент уменьшения индекса PASI статистически значимо превышал величину данного показателя в группе контроля (см. рисунок а). У пациентов, получавших симвастатин, наблюдалась тенденция к большему, чем в контрольной группе, снижению DLQI (см. рисунок б). У 40% больных, принимавших симвастатин, на 8-й неделе лечения врачом зарегистрировано полное/почти полное очищение кожи, в то время как в контрольной группе частота этого события достигала 15% ($p=0,09$; см. рисунок, в).

При анализе частоты клинического ответа на лечение в группе симвастатина выявлена тенденция к увеличению числа больных с ответом PASI 50 ($p=0,2$; табл. 2).

Как видно из табл. 2, изучавшиеся группы не различались при оценке врачом выраженности поражения кожи в динамике лечения, хотя в опытной группе в конце курса терапии преобладали (60%) больные с кожными изменениями, соответствующими 1—2 баллам. В контрольной группе на 8-й неделе лечения у большей части пациентов (58%) тяжесть поражения кожи соответствовала 3—4 баллам.

Показатели иммунного статуса больных не отличались от референтных у значений здоровых лиц и в динамике терапии не изменялись (табл. 3).

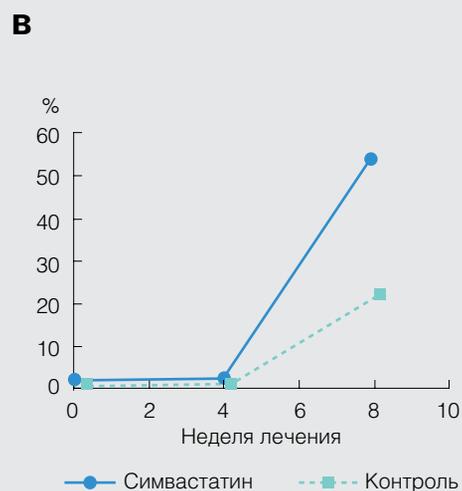
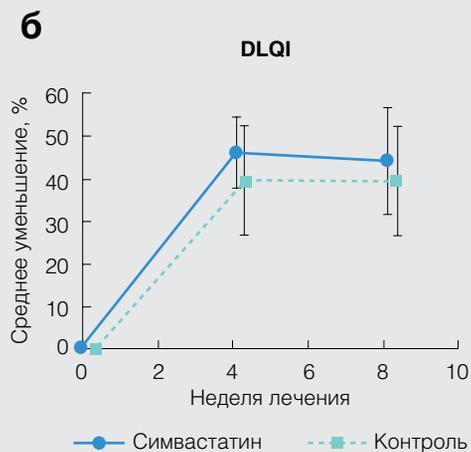
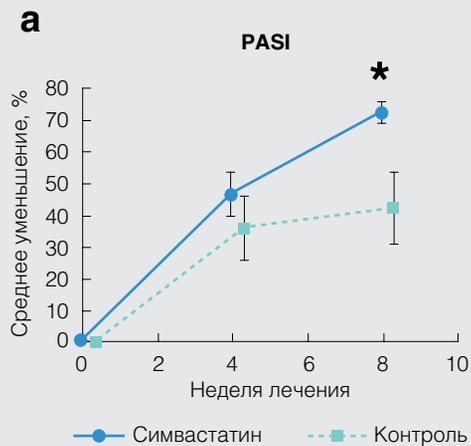
Один больной выбыл из исследования из-за выраженной головной боли, которая была расценена как следствие приема симвастатина.

Обсуждение

В настоящем исследовании прием симвастатина уменьшал выраженность поражения кожи у больных бляшечным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения.

Отсутствие статистически значимого влияния симвастатина на частоту клинических ответов можно объяснить недостаточной мощностью исследования, которая была рассчитана для выявления различия по непрерывному показателю — относительному улучшению PASI в сравниваемых группах.

Псориаз является неизлечимым аутоиммунным заболеванием и в основе его патогенеза лежит активация Т-лимфоцитов [8]. Важную роль в миграции активированных Т-лимфоцитов в дермальную и эпидермальную ткань играет молекула адгезии Т-лимфоцитов — антиген-1, ассоциированный с функцией лейкоцитов (leukocyte-function-associated antigen type 1, LFA-1). Значение LFA-1 в патогенезе псориаза подтверждается высокой эффективностью анти-LFA-1 терапевтических антител [9]. Показано, что статины ингибируют



* $p < 0,05$.

Рис. Влияние симвастатина на относительное изменение PASI (а), DLQI (б) и частоту полного/почти полного очищения кожи (в) в динамике лечения.

Таблица 2

Показатели клинического ответа в динамике лечения

Конечная точка	Срок лечения			
	4-я неделя		8-я неделя	
	контроль	симвастатин	контроль	симвастатин
Выраженность снижения PASI:				
≥50%	5 (41)	7 (46)	7 (58)	11 (73)
≥75%	1 (8)	3 (20)	4 (33)	4 (26)
≥90%	1 (8)	0 (0)	1 (8)	1 (6)
Общая оценка врачом псориаза:				
0 (отсутствие изменений)	0 (0)	0 (0)	0	0
1	0 (0)	0 (0)	2 (16)	6 (40)
2	1 (8)	6 (40)	2 (16)	3 (20)
3	3 (25)	8 (53)	5 (33)	4 (26)
4	8 (66)	1 (66)	3 (25)	1 (6)
5 (очень выраженные изменения)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание. Представлено абсолютное число пациентов, в скобках — процент.

Таблица 3

Показатели иммунного статуса больных псориазом в динамике лечения симвастатином (медианы и межквартильные интервалы)

Показатель	Срок лечения		
	0 неделя	4-я неделя	8-я неделя
Абсолютное содержание лимфоцитов в 1 мм ³	1947(1607—2297)	2100(1429—2450)	1491(1321—2222)
% CD3+ клеток (Т-лимфоциты)	61(55—71)	66(55—68)	67(59—69)
% CD4+ клеток (Т-хелперы)	35(31—41)	40(33—44)	39(32—43)
% CD8+Т-клеток (Т-киллеры)	30(22—35)	25(20—29)	26(23—33)
Отношение % CD4+/% CD8+	1,3(0,85—1,9)	1,6(1,2—2,2)	1,5(1,1—2)
% CD19+ клеток (В-лимфоциты)	10(7,5—18)	14(9—18)	13(8,5—18)
% CD16+ клеток (натуральные киллеры)	16(11—26)	15(12—22)	14(13—17)
% HLA-DR+ клеток	94(91—96)	94(93—95)	93(90—93)

молекулу LFA-1, взаимодействуя с так называемым ловастатинсвязывающим сайтом на экстрацеллюлярном домене LFA-1 (L-сайт), и тормозят клеточную адгезию и костимуляцию [10]. Способность статинов блокировать LFA-1 является одним из обоснований применения этой группы препаратов при псориазе.

Псориаз относится к Th1-зависимым аутоиммунным заболеваниям. Так, анализ функциональных характеристик выделенных из псориазической бляшки лимфоцитов и изучение профиля секретируемых *in vivo* цитокинов показали, что при псориазе преобладает синтез интерферона- γ (IFN- γ), интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) [11, 12], что свидетельствует об активации Th1-лимфоцитов. В ряде экспериментальных работ установлено, что стати-

ны способны сдвигать баланс Th1/Th2 в сторону Th2-лимфоцитов [1, 13]. Можно предположить, что этот эффект статинов является одним из механизмов, обуславливающих положительное действие статинов при псориазе.

Из гуморальных медиаторов иммунной системы в патогенезе псориаза важное значение имеет TNF- α [14]. Блокада TNF- α является эффективным методом терапии псориаза [15]. Способность статинов уменьшать продукцию TNF- α , выявленная на экспериментальной модели коллаген-индуцированного артрита у мышей [16], может объяснить противовоспалительный эффект симвастатина при псориазе, зарегистрированный в нашем исследовании.

Известно, что статины *in vitro* уменьшают экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости на поверхности лейкоцитов, стимулиро-

ванных IFN- γ [17]. В нашем исследовании статины не влияли ни на один параметр иммунного статуса, включая содержание экспрессирующих HLA-DR моноцитов. Это можно объяснить недостаточной выборкой, различием действия статинов *in vitro* и *in vivo*.

В последние годы было показано, что псориаз является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у молодых пациентов [18] и ассоциирован с нарушениями липидного обмена уже в дебюте болезни [19]. Используемая в клинической практике системная терапия псориаза не влияет на частоту сердечно-сосудистых заболеваний, а в ряде случаев может и повышать ее [20]. Можно предположить, что кроме влияния на воспаление кожи использование статинов у больных псориазом позволит снизить риск развития сердечно-сосудистой патологии.

Заключение

Прием симвастатина уменьшает выраженность поражения кожи у больных псориазом. Для сравнения эффективности симвастатина и современной системной терапии псориаза, определения влияния статинов на риск сердечно-сосудистых заболеваний требуется проведение дополнительных исследований.

Литература

1. Aktas O., Waiczies S., Smorodchenko A., Dorr J., Seeger B., Prozorovski T., Sallach S., Endres M., Brocke S., Nitsch R., Zipp F. Treatment of relapsing paralysis in experimental encephalomyelitis by targeting Th1 cells through atorvastatin // *J. Exp. Med.* 2003. Vol. 197. P. 725—733.
2. Yamagata T., Kinoshita K., Nozaki Y., Sugiyama M., Ikoma S., Funachi M. Effects of pravastatin in murine collagen-induced arthritis // *Rheumatol. Int.* 2007. Vol. 27. P. 631—639.
3. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R., Hampson R., Scherbakov O., Ford I., Capell H.A., Sattar N. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* 2004. Vol. 363. P. 2015—2021.
4. Sena A., Pedrosa R., Graca Morais M. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis // *J. Neurol.* 2003. Vol. 250. P. 754—755.
5. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. Vol. 57. P. 529—531.
6. van de Kerkhof P.C. The Psoriasis Area and Severity Index and alternative approaches for the assessment of severity: persisting areas of confusion // *Br. J. Dermatol.* 1997. Vol. 137. P. 661—662.
7. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) — a simple practical measure for routine clinical use // *Clin. Exp. Dermatol.* 1994. Vol. 19. P. 210—216.
8. Nickoloff B.J., Nestle F.O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 113. P. 1664—1675.
9. Lebwohl M., Tyring S.K., Hamilton T.K., Toth D., Glazer S., Tawfik N.H., Walicke P., Dummer W., Wang X., Garovoy M.R., Pariser D. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 2004—2013.
10. Weitz-Schmidt G., Welzenbach K., Brinkmann V., Kamata T., Kallen J., Bruns C., Cottens S., Takada Y., Hommel U. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site // *Nat. Med.* 2001. Vol. 7. P. 687—692.
11. Schlaak J.F., Buslau M., Jochum W., Hermann E., Girndt M., Gallati H., Meyer zum Buschenfelde K.H., Fleischer B. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset // *J. Invest. Dermatol.* 1994. Vol. 102. P. 145—149.
12. Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D.F., Modlin R.L., Nickoloff B.J. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response // *J. Invest. Dermatol.* 1993. Vol. 101. P. 701—705.
13. Nath N., Giri S., Prasad R., Singh A.K., Singh I. Potential targets of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor for multiple sclerosis therapy // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172. P. 1273—1286.
14. Nickoloff B.J., Karabin G.D., Barker J.N., Griffiths C.E., Sarma V., Mitra R.S., Elder J.T., Kunkel S.L., Dixit V.M. Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis // *Am. J. Pathol.* 1991. Vol. 138. P. 129—140.
15. Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., Goffe B.S., Zitnik R., Wang A., Gottlieb A.B. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 2014—2022.
16. Leung B.P., Sattar N., Crilly A., Prach M., McCarey D.W., Payne H., Madhok R., Campbell C., Gracie J.A., Liew F.Y., McInnes I.B. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis // *J. Immunol.* 2003. Vol. 170. P. 1524—1530.
17. Kwak B., Mulhaupt F., Myit S., Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator // *Nat. Med.* 2000. Vol. 6. P. 1399—1402.
18. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis // *JAMA.* 2006. Vol. 296. P. 1735—1741.
19. Mallbris L., Granath F., Hamsten A., Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006. Vol. 54. P. 614—621.
20. Wakkee M., Thio H.B., Prens E.P., Sijbrands E.J., Neumann H.A. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients // *Atherosclerosis.* 2007. Vol. 190. P. 1—9.

Авторы благодарят доктора Е.В. Ягодину (кафедра дерматологии Новосибирской медицинской академии) за помощь в оценке поражения кожи у пациентов и профессора Andrew Finlay (Wales College of Medicine, UK), любезно предоставившего нам формальное разрешение использовать разработанный им индекс качества жизни в дерматологии.

Конфликты интересов: отсутствуют.

Финансирование работы: работа выполнена на средства гранта Российского фонда содействия региональной медицине.

К СТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ДЕРМАТОЗОВ

Н.Г. КОЧЕРГИН, Л.М. СМИРНОВА, Н.П. ТЕПЛЮК

About the steroid therapy of severe dermatoses

N.G. KOCHERGIN, L.M. SMIRNOVA, N.P. TEPLYUK

Об авторах:

Н.Г. Кочергин — профессор кафедры кожных болезней лечебного ф-та ММА им И.М. Сеченова, г. Москва

Л.М. Смирнова — заведующая консультативным отделением ММА им. Сеченова, г. Москва, к.м.н.

Н.П. Теплюк — доцент кафедры кожных болезней ММА им. Сеченова, г. Москва, к.м.н.

Представлены краткие сведения литературы об эффективном применении комбинированного стероидного препарата дипроспан® в лечении стероидчувствительных дерматозов. Приводятся собственные данные последних лет, свидетельствующие о высокой эффективности дипроспана при таких тяжелых, хронических и рефрактерных дерматозах, как атопический дерматит, псориаз и вульгарная пузырчатка.

Ключевые слова: стероидчувствительные дерматозы, дипроспан, атопический дерматит, псориаз, вульгарная пузырчатка.

The article presents brief information from literature sources about the efficient application of Diprosan®, a combination steroid drug, for treatment of steroid-sensitive dermatoses. The authors' own experience gained for the past years is disclosed. It demonstrates high efficacy of Diprosan for such severe, chronic and refractory dermatoses as atopic dermatitis, psoriasis and pemphigus vulgaris.

Key words: steroid-sensitive dermatoses, Diprosan, atopic dermatitis, psoriasis, pemphigus vulgaris.

Последние полтора десятка лет среди отечественных дерматологов популярностью пользуется термин «стероидчувствительные дерматозы» (СЧД), включающий обширную группу различных кожных заболеваний, при которых глюкокортикостероидные препараты дают различной степени выраженности клинический эффект, нередко являясь единственным решением терапевтической проблемы в конкретном случае. Чаще кортикостероиды при СЧД применяются в виде наружных средств, однако при ряде тяжело протекающих дерматозов необходимой становится системная глюкокортикостероидная терапия, будучи подчас единственной эффективной и даже жизненно необходимой альтернативой.

Одновременно с этим системная глюкокортикостероидная терапия, как известно, дает ряд серьезных побочных эффектов и имеет противопоказания при наличии сопутствующих заболеваний, что может ограничивать ее применение или вовсе делать ее невозможной в отдельных случаях. Кроме того, схема применения оральных кортикостероидов предполагает обязательное постепенное, иногда длительное, снижение дозировок, что сильно снижает комплаентность терапии. В этой связи среди отечественных дерматологов на протяжении вот уже

ряда лет популярностью пользуется парентеральный комбинированный глюкокортикостероидный препарат дипроспан, оказывающий пролонгированное действие и свободный от ряда побочных эффектов, свойственных, в частности, оральным стероидам.

Дипроспан содержит 2 мг бетаметазона динатрия фосфата и 5 мг бетаметазона дипропионата. Первый компонент, будучи легко растворимым, обеспечивает быстрое всасывание активного вещества (пиковая концентрация в крови достигается уже через несколько минут после введения препарата), и клинический эффект его проявляется в первые же часы от начала лечения. Второй компонент, обладающий более медленной абсорбцией, создает условия для пролонгированного действия комбинированного стероида в организме: на 10-й день после инъекции с мочой выводится 40% введенной дозы, а на 19-й день — 51,9%. За счет высокой дисперсности суспензии, округлости формы частиц и малой величины кристаллов солей препарата дипроспан не оказывает повреждающего воздействия на ткани при выполнении инъекции и не требует применения анестетика.

Метаанализ результатов многочисленных международных многоцентровых клинических исследований прошлых лет по изучению эффективности дипроспана у больных с аллергическими и ревматическими заболеваниями показал ряд достоинств этого препарата. Так, при внутримышечном применении

дипроспана средняя продолжительность наступившего улучшения в состоянии больных составила 20 дней; общий противовоспалительный эффект в 51,5% случаев был отличный, в 37,6% — хороший и в 10,9% — умеренный. Констатирована высокая эффективность препарата при аллергических заболеваниях, дисгидротической экземе и атопическом дерматите, не поддающихся лечению другими кортикостероидами. Кроме того, было показано, что эффективность дипроспана заметно выше в сравнении с другими системными стероидами, в частности, с триамцинолоном ацетонидом. При этом коэффициент безопасности, представляющий собой отношение дозы, вызывающей синдром Кушинга, к дозе, обладающей противовоспалительным свойством, составляет у дипроспана 2,6. Для сравнения коэффициенты дексаметазона, триамцинолона, преднизолона и гидрокортизона равны соответственно 2,3, 1,6, 1,4 и 1,3, что с очевидностью указывает на более высокую безопасность дипроспана по сравнению с другими кортикостероидами [1,2].

Основными показаниями к применению дипроспана являются тяжелые острые и упорные хронические иммунозависимые состояния, требующие применения кортикостероидов. Среди дерматологических заболеваний к ним относятся аллергический и атопический дерматиты, острые и распространенные экземы, псориаз, особенно эритродермический вариант, псориазический артрит, гнездная плешивость, красная волчанка, гипертрофический плоский лишай, акантолитическая пузырчатка и др.

Дозы препарата в каждом конкретном случае зависят от выраженности воспалительных симптомов дерматоза, его тяжести и массы тела больного. Обычно применяют 1—2 мл внутримышечно с интервалом 10—15 дней, в большинстве случаев 2—3 инъекции. Побочные эффекты дипроспана, будучи общими для всех кортикостероидов, как правило, мало выражены и могут возникать лишь при его нерациональном применении: длительной непрерывной терапии, использовании в повышенных дозах и др. Противопоказания для применения дипроспана также идентичны таковым для других кортикостероидов: туберкулез, остеопороз, сахарный диабет, язва желудка, инфекции кожи; не рекомендуется назначать препарат при беременности и во время лактации.

Еще в конце 90-х годов прошлого века в отечественной литературе стали появляться работы, показавшие высокую эффективность дипроспана при различных СЧД в случаях их тяжелого, затяжного течения [2]. Надо сказать, что зарубежные дерматологи, по данным литературы, не прибегают к широкому применению дипроспана при хронических кожных заболеваниях, и препарат назначается в основном ревматологами согласно основным показаниям, приведенным в инструкции.

Согласно результатам этих и других исследований, дипроспан обладает высоким профилем безопасности, в том числе и при назначении детям. Он оказался весьма пригодным для применения в амбулаторной практике и признан как полезная альтернатива не только оральной стероидной терапии, но и при внутриочаговом введении [3]. Кроме того, дипроспан можно отнести к препаратам первого выбора при острых, тяжелых и распространенных аллергодерматозах, требующих urgentной терапии [6].

Целью настоящей работы явился анализ результатов собственных исследований последних лет по применению дипроспана при ряде распространенных дерматозов упорного течения, в первую очередь при атопическом дерматите, псориазе и вульгарной пузырчатке.

Атопический дерматит

Как известно, атопический дерматит (АД) встречается с частотой до 5—8% в популяции и преимущественно у людей молодого работоспособного возраста. В основе патогенеза АД лежит генетическая предрасположенность к заболеванию в виде фенотипических особенностей функционирования иммунной системы, характеризующихся гиперактивным состоянием Т-хелперов с доминированием цитокинового профиля второго типа. Именно эти основные особенности патогенеза АД и объясняют эффективность иммуносупрессивной терапии в виде применения как наружных, так и системных кортикостероидов, назначаемых в особо тяжелых случаях. Именно при тяжелых и генерализованных формах АД и находит применение дипроспан как хорошая альтернатива оральным стероидам.

В большинстве исследований прошлых лет дипроспан при АД назначался в дозе 1—2 мл внутримышечно 1 раз в 7—12 дней в зависимости от выраженности воспалительного процесса в коже и зуда. Курс лечения составляет от 1 до 3 инъекций препарата. Обычно на 2—3-й день после первой инъекции значительно уменьшается зуд и заметно стихают островоспалительные явления. По данным большинства работ, практически у всех больных лечение с применением дипроспана к концу курса приводило к значительному улучшению или клинической ремиссии [1].

В одном из наших последних исследований под наблюдением находились 35 больных (21 мужчина и 14 женщин) в возрасте от 19 лет до 35 лет, страдающих АД. У всех больных клиническая картина АД характеризовалась выраженными воспалительными явлениями, распространенностью кожного процесса, сильным зудом и рефрактерностью к обычной терапии. Формальным критерием отнесения больного к группе с такой тяжелой, распространенной формой дерматоза служил показатель дерматологи-

ческого индекса шкалы симптомов (ДИШС) не ниже 19 или не менее 70% от максимально возможного показателя ДИШС (максимум ДИШС равен 27). Разовая доза препарата для внутримышечного введения составляла у 27 больных 2,0 мл и у 8 больных, имевших массу тела менее 60 кг, — 1,0 мл. Количество инъекций на курс: 1 инъекция у 6 больных, 2 инъекции — у 23 и 3 инъекции у 6 больных. Введение препарата проводили с интервалом 10—14 дней, в зависимости от показаний. У всех больных лечение переносилось без побочных явлений.

Клинический эффект у подавляющего большинства больных наступал довольно быстро: уже на 3—4-й день после первой инъекции значительно стихал зуд и заметно регрессировал воспалительный компонент кожной симптоматики. В итоге средний показатель ДИШС, составивший до начала терапии $21,8 \pm 1,6$, снизился в конце лечения до $6,7 \pm 1,0$. ($p < 0,001$), т.е. более, чем в 3 раза.

В целом в результате лечения у 20 (57,2%) больных АД достигнута клиническая ремиссия и значительное улучшение, у 11 (31,4%) — улучшение и у 4 (11,4%) больных отмечено лишь незначительное улучшение.

Псориаз

Сегодня псориаз рассматривается как аутоиммунное заболевание, развивающееся на фоне генотипического предрасположения под воздействием весьма гетерогенных эндогенных и экзогенных триггеров. Главным патофизиологическим механизмом формирования основного кожного поражения при псориазе признается гиперфункциональное состояние Т-хелперов с продукцией цитокинов преимущественно профиля первого типа при ключевой роли фактора некроза опухоли альфа. С клинической точки зрения современная классификация псориаза предусматривает несколько основных фенотипических форм заболевания или фенотипов: бляшечный, каплевидный, эритродермический и пустулезный [4]. Поражение суставов, встречающееся у 25—40% больных псориазом и ранее классифицируемое как артропатический псориаз, сегодня рассматривается как самостоятельное заболевание, коморбидное «кожному» псориазу и чаще всего бляшечному [5]. С этой точки зрения стратегические терапевтические подходы к псориазическому артриту и бляшечному псориазу могут быть различными. И действительно, если при последнем системные кортикостероиды не обладают высоконадежной рекомендательной базой и соответственно не очень популярны среди дерматологов, то при тяжелом псориазическом артрите системное и внутрисуставное применение кортикостероидов является едва ли не ежедневной практикой, особенно среди ревматологов. С другой стороны, поскольку сама коморбидность псориазического артрита обусловлена общими патофизиоло-

гическими механизмами поражения кожи и поражения суставов, кортикостероиды могут оказаться одинаково эффективными для обоих коморбидных состояний.

Иллюстрацией могут служить наши наблюдения за 12 больными бляшечным псориазом (возраст от 35 до 50 лет, все мужчины). Индекс PASI у наблюдавшихся больных колебался от 12,5 до 17 баллов. Помимо поражения кожи у всех больных был диагностирован псориазический артрит, при общей оценке, не превышающий среднюю степень тяжести. Давность заболевания колебалась от 5 до 12 лет. Лечение всех больных состояло из 2—3 внутримышечных инъекций дипроспана в дозе 2,0 мл и наружного применения мази Элоком С на очаги поражения кожи один раз в день. Продолжительность лечения составляла 2—3 нед. Девять больных получили по две инъекции дипроспана, трое — по три с интервалом 12—14 дней.

В результате терапии индекс PASI у всех наблюдавшихся больных к концу лечения не превышал 7,3 балла, что в среднем по группе соответствовало его уменьшению не менее чем на 75% ($p < 0,005$). Симптомы псориазического артрита также значительно регрессировали. По нашему мнению, применение дипроспана по его прямому назначению по поводу псориазического артрита в сочетании с наружным комбинированным кортикостероидом при бляшечном псориазе как нельзя лучше демонстрирует свою высокую клиническую эффективность в качестве комедикации при коморбидном псориазе.

Как известно, сегодня в ряде случаев тяжелого рефрактерного псориаза единственной альтернативой становится терапия биологическими препаратами, и в первую очередь инфликсимабом (ремикейдом). Будучи едва ли не самым эффективным антипсориазическим средством, инфликсимаб, однако, иногда может вызывать нежелательные побочные эффекты, в частности инфузионные реакции во время его внутривенного капельного введения. Для профилактики инфузионных реакций обычно рекомендуют медленное (не менее 2 ч.), введение препарата, постоянный врачебный контроль, «премедикацию» антигистаминными препаратами и т. п. У нас имеется опыт применения дипроспана в качестве профилактики инфузионных реакций в виде однократной внутримышечной инъекции дипроспана в дозе 1,0 мл накануне проведения инфузии ремикейда по поводу тяжелого бляшечного псориаза. Такую схему мы применили у 10 больных и ни в одном случае не наблюдали каких-либо инфузионных реакций.

Пузырчатка

Вульгарная пузырчатка, или истинная акантолитическая пузырчатка (ИАП) представляет собой, пожалуй, единственное кожное заболевание с высо-

ким риском смертельного исхода — до 80% больных ИАП погибают при отсутствии лечения. Системная кортикостероидная (СКС) терапия снижает этот риск до 10%. Таким образом, ИАП является тем самым кожным заболеванием, при котором отсутствуют противопоказания для применения системных кортикостероидов, и общее лечение больных пузырчаткой базируется, как правило, на их пожизненном приеме.

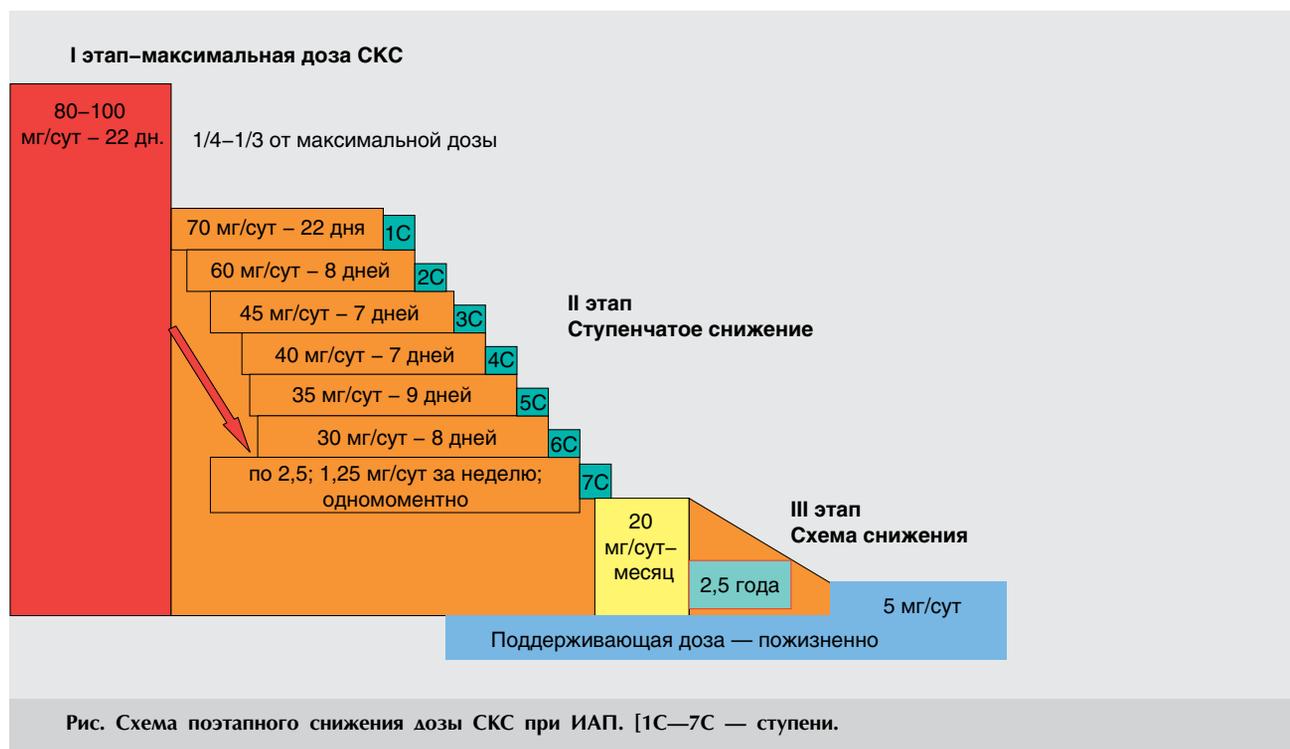
Постепенное снижение суточных доз СКС является неперменным правилом и тактикой успешного лечения больного ИАП, так как быстрое их снижение приводит к синдрому отмены и провоцирует резкое обострение заболевания, а слишком медленное — способствует нарастанию осложнений от проводимой стероидной терапии.

Наш опыт лечения больных ИАП предусматривает проведение СКС-терапии в три этапа [7]. Эффективность первого этапа всецело зависит от правильно выбранной максимальной начальной суточной дозы СКС, своевременно начатого лечения и плавного и достаточно быстрого уменьшения суточной дозы на 25—30%. Второй этап складывается из ступенчатого еженедельного понижения дозы на протяжении 6—7 нед. еще в целом приблизительно на 30% от стартовой дозы. Наконец, третий этап представляет собой длительное (в течение 2—2,5 лет) очень плавное снижение суточной дозы до поддерживающей в 5 мг/сут преднизолонового эквивалента, которая может стать пожизненной. Общая схема поэтапного снижения дозы СКС при ИАП представлена на рисунке.

В зависимости от индивидуального ответа эта общая трехэтапная терапия ИАП может подвергаться небольшим изменениям как относительно продолжительности этапов и ступеней, так и дозировок и возможно дополнительной терапии. Одна из причин этого заключается в неадекватной (низкой) стартовой дозе СКС в начале терапии. Так, у части больных в связи с замедленным регрессом высыпаний через 10—12 дней от начала лечения мы дополнительно применяли дипроспан в виде одной инъекции 2 мл внутримышечно, что и ускоряло регресс высыпаний. Такие случаи становятся доказательством того, что недостаточная начальная максимальная суточная доза СКС на первом этапе лечения приводит к необходимости дополнительной терапии во избежание раннего обострения ИАП.

Другой причиной для подключения дополнительной терапии может быть стероидная резистентность, которая иногда развивается у больных ИАП, получающих лечение СКС, и подтверждается специальными биохимическими исследованиями. Такая дополнительная терапия может осуществляться с применением цитостатиков, циклоспорина А, а также дипроспана.

В наших наблюдениях на первом этапе лечения СКС в качестве дополнительной терапии дипроспан применяли у 2 больных вульгарной пузырчаткой с начальной максимальной суточной дозой СКС соответственно 60 и 100 мг. Однако на 2—3-й неделе от начала лечения у этих больных стали на-



блюдаются клинические признаки стероидной резистентности, подтвержденные биохимическими исследованиями.

На втором этапе лечения при первом ступенчатом снижении суточной дозы СКС дипроспан дополнительно был назначен еще двум больным — вульгарной пузырьчаткой и себорейной пузырьчаткой — со стероидной резистентностью, подтвержденной биохимическими методами исследования. На втором ступенчатом снижении суточной дозы СКС дипроспан получал еще один больной ИАП при биохимически подтвержденной стероидной резистентности. Во всех случаях дипроспан вводили в дозе 2 мл внутримышечно одна—две инъекции, что было достаточно для преодоления стероидной резистентности. На последующих ступенчатых снижениях дополнительного лечения дипроспаном не требовалось.

Таким образом, в целом можно заключить, что комбинированный СКС препарат дипроспан пролонгированного действия является хорошей альтернативой оральным стероидам как при острых распространенных алергодерматозах в качестве

ургентной терапии, так и при тяжелых хронических и жизнеугрожающих кожных заболеваниях для повышения эффективности лечения и преодоления побочных явлений и осложнений.

Литература

1. Кочергин Н.Г., Константинова В.А. Опыт применения Дипроспана при алергодерматозах // Росс. журн. кожн. и венерич. болезней. 1998. № 1. С. 25—27.
2. Кочергин Н.Г. Основные аспекты патогенеза, клиники и современной терапии атопического дерматита. Докт. дисс., 2001.
3. Belousova T., Tepljuk N., Kochergin N. Intralesional Betamethasone in granuloma faciale // Ann.Dermat.Venereol., juillet 2002, Cahier2, P. 1S691.
4. Christophers E. Comorbidities in psoriasis // Clin.Dermatol. 2007. Vol. 25. P. 529—534.
5. Kimball A.B., Gladman D., Gelfand J.M. et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening // J.Am.Acad.Drmatol. 2008. Vol. 58. P. 1031—1042.
6. Kochergin N.G., Belousova T.A., Novoselov B.S. Betamethasone efficacy in dermatoses // Clinical Dermatology 2000. Abstracts. Singapore. 1998. P. 141.
7. Potekayev N., Tepljuk N., Zaborova V., Kochergin N. How we decrease systemic corticosteroids in pemphigus // Ann.Dermat.Venereol., juillet 2002. Cahier2. P. 1S439.

ТОЛЬКО Дипроспан



**Быстрое, стойкое, выраженное
подавление воспаления**

Регистрационный номер: П № 013528/01-040708.

Показания к применению. Лечение у взрослых состояний и заболеваний, при которых ГКС-терапия позволяет добиться необходимого клинического эффекта (необходимо учитывать, что при некоторых заболеваниях ГКС-терапия является дополнительной и не заменяет стандартную терапию). Заболевания костно-мышечной системы и мягких тканей, в т.ч. ревматоидный артрит, остеоартроз, бурситы, анкилозирующий спондилит, эпикондилит, радикулит, кокцигодиния, ишиалгия, люмбаго, кривошея, ганглиозная киста, экзостоз, фасциит, заболевание стоп. Аллергические заболевания, в т.ч. бронхиальная астма, сенная лихорадка (поллиноз), аллергический бронхит, сезонный или круглогодичный ринит, лекарственная аллергия, сырьевая болезнь, реакции на укусы насекомых. Дерматологические заболевания, в т.ч. атопический дерматит, монетоидная экзема, нейродермиты, контактный дерматит, выраженный фотодерматит, крапивница, красный плоский лишай, инсулиновая липодистрофия, гнездная алопеция, дискоидная красная волчанка, псориаз, желчные рубцы, обыкновенная пузырчатка, герпетический дерматит, кистозные угри. Системные заболевания соединительной ткани, включая системную красную волчанку, склеродермию, дерматомиозит, узелковый периартериит. Гемобласты (паллиативная терапия лейкоза и лимфом у взрослых, острый лейкоз у детей). Первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников (при обязательном одновременном применении минералокортикоидов). Другие заболевания и патологические состояния, требующие системной ГКС-терапии (адреногенитальный синдром, язвенный колит, регионарный илеит, синдром мальабсорбции, поражение слизистой глаза при необходимости введения препарата в конъюнктивальный мешок, патологические изменения крови при необходимости применения ГКС, нефрит, нефротический синдром). **Способ применения и дозы.** Внутримышечные, внутрисуставные, окологлазные, интрабурсальные, внутривенные, интратканевые и внутрисуставные инъекции. Режим дозирования и способ введения устанавливаются индивидуально, в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бетаметазону или другим компонентам препарата, или другим ГКСП; системные микозы; внутривенное или подкожное введение; при внутрисуставном введении: нестабильный сустав, инфекционный артрит; введение в инфицированные полости и в межпозвоночное пространство. **Побочное действие.** Частота развития и выраженность побочных эффектов, как и при применении других ГКС, зависят от величины используемой дозы и длительности применения препарата. Эти явления обычно обратимы и могут быть устранены или уменьшены при снижении дозы. Гипернатриемия, повышение выделения калия, увеличение выведения кальция, гипокалиемический алкалоз, задержка жидкости в тканях; хроническая сердечная недостаточность, повышение артериального давления; мышечная слабость, стероидная миопатия, потеря мышечной массы, усиление властеческих симптомов при тяжелой псевдопаралитической миастении, остеопороз, компрессионный перелом позвоночника, асептический некроз головки бедренной или плечевой кости, патологические переломы трубчатых костей, разрывы сухожилий, нестабильность суставов (при повторных внутрисуставных введениях); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ с возможной последующей перфорацией и кровотечением, панкреатит, метеоризм, икота; нарушение заживления ран, атрофия и истончение кожи, латексия, экхимозы, повышенная потливость, дерматит, стероидные угри, стрии, склонность к развитию лиоидермии и кандидоза, снижение реакции при проведении кожных тестов, судороги, повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва, головокружение, головная боль; эйфория, изменения настроения, депрессия, повышенная раздражительность, бессонница; нарушение менструального цикла, вторичная надпочечниковая недостаточность, синдром Иценко-Кушинга, снижение толерантности к глюкозе, стероидный сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, повышение потребности в инсулине или пероральных сахароснижающих препаратах, нарушение внутриутробного развития, задержка роста и полового развития у детей; задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления, глаукома, экзофтальм; в отдельных случаях – слепота (при введении препарата в области лица и головы); отрицательный азотный баланс (из-за катаболизма белка), липоматоз (в т.ч. медиастинальный и эпидуральный липоматоз, которые могут вызвать неврологические осложнения), повышение массы тела; анафилактические реакции, шок, ангионевротический отек, снижение артериального давления; редко – гипер- или гипопигментация, подкожная и кожная атрофия, асептические абсцессы, прилив крови к лицу после инъекции (или внутрисуставного введения), нейрогенная артропатия. **Форма выпуска:** суспензия для инъекций по 1 мл в ампулах. **Условия хранения.** В недоступном для детей и защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Не замораживать! Полную информацию о препарате Дипроспан см. в Инструкции по Применению.

За дополнительной информацией обращаться в ООО «Шеринг-Плау»:

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2

Тел.: +8 (495) 916-7100, факс: +7 (495) 916-7094

SP-PR-DIP 07-07-09

 Шеринг-Плау

«КАРТАЛИН» — ПРЕПАРАТ ВЫБОРА В НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ

В.С. ДМИТРУК

Kartalin as a drug of choice for the external therapy of chronic dermatoses

V.S. DMITRUK

Об авторе:

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

Правильный выбор наружной терапии при лечении хронических дерматозов — основная проблема, стоящая перед врачами-дерматологами и в большинстве случаев главный фактор, обеспечивающий длительность ремиссии. В клинике кожных болезней Сибирского государственного медицинского университета проводилось исследование клинической эффективности мази «Карталин». В результате проведенного комплексного лечения с применением средства «Карталин» у 100 больных псориазом и 46 больных атопическим дерматитом был отмечен хороший терапевтический эффект, что выразилось в снижении дерматологических индексов PASI и SCORAD.

Ключевые слова: «Карталин», псориаз, атопический дерматит.

Correct selection of an external therapy for treatment of chronic dermatoses is the key problem dermatologists face as well as the key factor (in most cases) determining the duration of remission. The Skin Diseases Clinic of the Siberian State Medical University conducted a study of the clinical efficacy of the Kartalin ointment. As a result of complex treatment with Kartalin, a good therapeutic effect was recorded in 100 psoriatic patients and 46 patients suffering from atopic dermatitis, which became apparent in the reduction in such dermatology indices as PASI and SCORAD.

Key words: Kartalin, psoriasis, atopic dermatitis.

Псориаз и атопический дерматит — дерматозы, к которым большой интерес проявляют многие научные исследователи, но до сих пор вопрос патогенеза остается до конца не изученным [2, 3, 8, 10]. Учитывая высокий процент болеющих людей среди населения с данной патологией кожи, ведется активный поиск и внедрение средств системного действия и наружно применяемых лекарственных форм, прежде всего восстанавливающих процессы дифференцировки и пролиферации кератиноцитов, а следовательно, нормализующих структуру и функциональные возможности эпидермиса [1, 4, 5].

Первичным этапом в наружной терапии данных заболеваний является применение противовоспалительных, иммуносупрессивных средств, прежде всего к которым относятся топические кортикостероиды [6, 9].

В результате происходящих при псориазе и атопическом дерматите процессов гипер- и паракератоза снижаются барьерные функции эпидермиса, так как уменьшается количество влаги в коже и ухудшается плотность рогового слоя из-за снижения количества цементирующей липидной субстанции (холестерин, жирные кислоты, триглеце-

риды) [11, 12]. В силу данных обстоятельств в терапии псориаза и атопического дерматита активно применяются средства, увлажняющие повышающие жирность кожи.

Основным источником, нормализующим трансэпидермальную потерю воды, являются липиды (жирные кислоты, триглицериды, фосфолипиды, холестерин). В настоящее время в дерматологии широко применяются средства космецевтики, в состав которых входят вышеуказанные вещества. Процесс восстановления патологически измененных кожных покровов у пациентов с хроническими дерматозами порой занимает недели, а то и месяцы, соответственно курсовая стоимость указанных средств может варьировать от сотен до нескольких тысяч рублей.

Хорошей альтернативой описанной выше группе средств восстанавливающих барьерные функции эпидермиса является отечественное косметическое средство мазь «Карталин» (сертификат соответствия № 7147870). Данное средство относится к группе солидолосодержащих мазей (мазь Рыбакова и т. д.), которая вот уже не одно десятилетие используется в терапии хронических дерматозов [7].

Исходя из вышеизложенного целью нашей работы была оценка клинической эффективности применения мази «Карталин» у пациентов с атопическим дерматитом и псориазом.

Методы и материалы

Для достижения поставленной цели на первом этапе исследовательской работы было обследовано и пролечено в клинике кожных болезней ГОУ ВПО Росздрава СибГМУ 100 пациентов с диагнозом псориаз. Всем больным, находившимся под нашим наблюдением на основании клинкоморфологической картины, определялись начальные цифры индекса PASI. В исследуемые группы проводился набор пациентов с псориазом легкой и средней степени тяжести заболевания (индекс PASI до 50 баллов). Через 4 недели производился повторный подсчет индекса PASI и на основании полученных данных оценивалась эффективность проводимой терапии.

Первая исследуемая группа А ($n=50$) получала в условиях стационара стандартную терапию, состоящую из дезинтоксикационных растворов, гипосенсибилизирующих препаратов, витаминов, сочетающихся с ежедневным нанесением на псориазические папулы мази «Карталин» в течение 4 недель.

Вторая группа В ($n=50$) в условиях стационара получала в течение 4 недель комплексную терапию, в состав которой входили дезинтоксикационные и гипосенсибилизирующие средства, витамины, индифферентные мази, средства лечебной косметики.

Начальный индекс PASI в группе А равнялся 32,6 балла. Начальные показатели клинкоморфологической картины (PASI) в группе В были равны 31,4 балла (рисунок 1).

Для отображения динамики регресса клинических проявлений псориаза проводился подсчет индекса PASI в конце лечения (4-я неделя) в исследуемых группах. Соответственно в группе А индекс был равен 13,1 и в группе В 18,6 балла.

Из рисунка 1 видно, что в процессе лечения псориаза в обеих исследуемых группах происходит

негативация клинических проявлений псориаза. По истечению 4 недель у всех пролеченных пациентов наблюдается снижение индекса PASI, при этом в группе А он уменьшается на 59,8%, а в группе В — на 40,8%. Исходя из динамики снижения индекса PASI в группах, можно утверждать, что в группе А происходит улучшение клиники после проводимой терапии (снижение индекса PASI более чем на 50%).

Вторая часть работы заключалась в обследовании и лечении 46 пациентов с атопическим дерматитом. Критериями включения в группы было: клинический подтвержденный диагноз; информированное согласие пациентов; подростковый и взрослый возраст; лихеноидная и сквамозная с лихенификацией клинические формы. Критериями исключения из исследуемых групп были: диффузная форма АД; тяжелое течение; младенческий и детский возраст; индивидуальная непереносимость компонентов мази; осложнения в виде пиодермий.

Все пациенты были поделены на две группы. Первую группу С ($n=26$) составили пациенты, получавшие в виде наружной терапии мазь «Карталин» в течение 2 месяцев. Вторая группа D ($n=20$) состояла из пациентов, получавших наружную терапию, в состав которой входили индифферентные и увлажняющие мази, средства косметики. Для определения тяжести течения атопического дерматита использовался индекс SCORAD. В начале курса терапии индекс SCORAD был равен: в первой группе С — 59 баллов, во второй группе D — 60 баллов. По истечению проведенного лечения он был равен: в С группе — 14 баллов и соответственно в D группе — 18 баллов (рисунок 2).

Все исследуемые группы были репрезентативны по возрасту, полу, длительности течения псориаза. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Biostatistica 4,03, 1998.

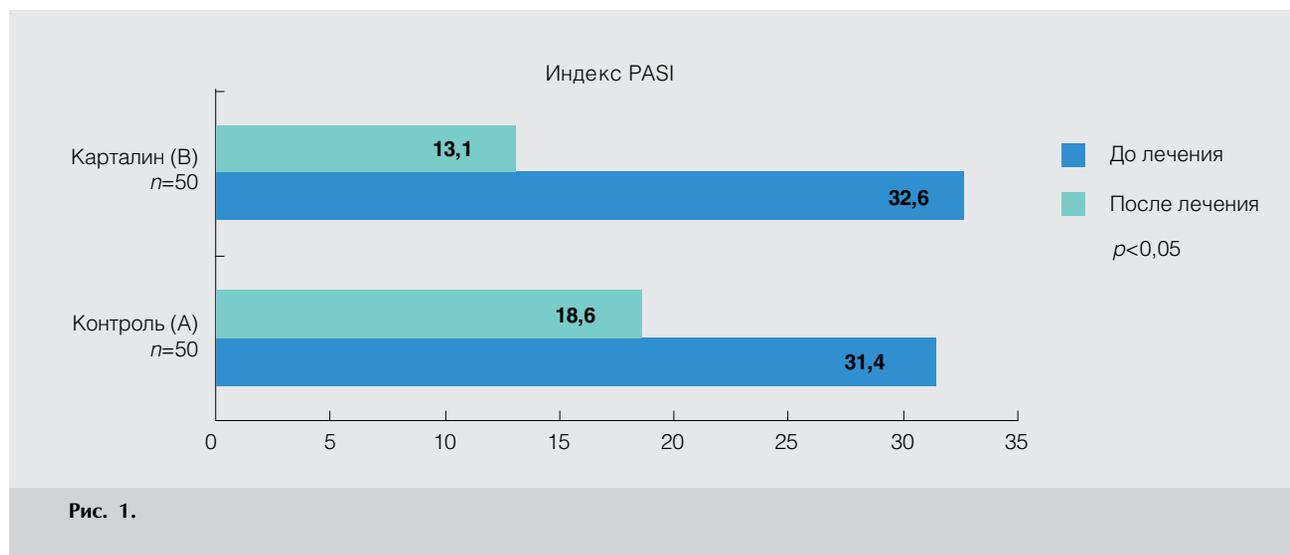
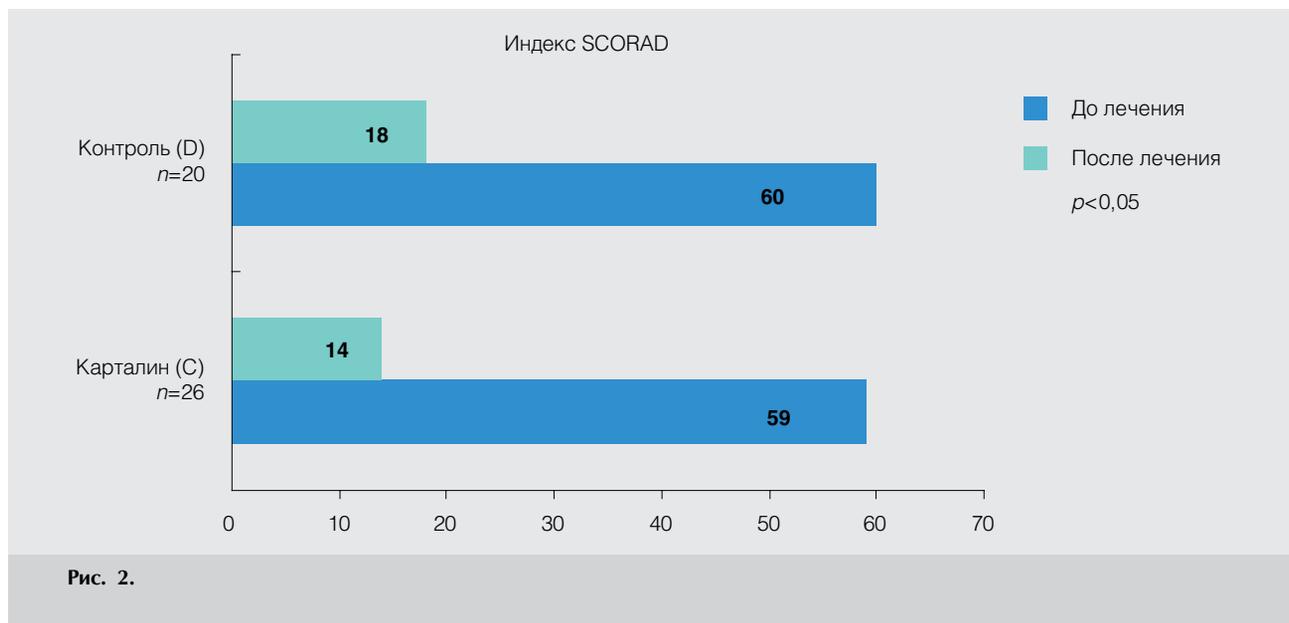


Рис. 1.



Математическую обработку данных проводили с использованием критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

Средство «Карталин» является эффективным в наружной терапии атопического дерматита (уменьшение индекса SCORAD на 76 %) и может быть использовано в виде монотерапии легкой и средней степени тяжести атопического дерматита со сквамозными проявлениями и лихенификацией в амбулаторных и поликлинических условиях.

Мазь «Карталин» является эффективным препаратом наружной терапии псориаза (уменьшение индекса PASI на 59,8 %) и может быть эффективно использован в комплексной терапии легкой и средней степени тяжести псориаза.

Литература

- Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей, Под общ. редакцией Хаитова Р.М. и Кубановой А.А. М., 2002.
- Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М.: Медицина, 1999.
- Кубанова А.А., Тихонова Л.И. Дерматология в России. Реальность и перспективы // Вестник дерматол. и венерол. 2004. № 2. С. 4—11.
- Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Кенинсфест Ю.В. и др. Об оптимизации терапии больных атопическим дерматитом детей и взрослых // Вестник дерматологии и венерологии. 2004. 3. С. 24—29.
- Кузнецов А.В. Лечение вульгарного псориаза средней и тяжелой степени тяжести по терапевтическому алгоритму: опыт немецкой дерматологии // Тезисы научных работ, 2-й Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Санкт-Петербург. 2007. С. 17.
- Мокронослова М.А., Максимова А.Е., Батуро А.П., Кашаева О.В. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *St. aureus* и течение атопического дерматита // Российский аллергологический журнал. 2004; 1: С. 58—61.
- Некипелова А.В., Ислямова В.М. Наружная терапия: альтернативный способ лечения // Тезисы научных работ, 2-й Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Санкт-Петербург. 2007. С. 33.
- Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.Р. Аллергические заболевания. М., 1999.
- Терешин К.Я., Толконникова А.Л., Чибисов Ю.В. К проблеме наружной терапии ограниченных форм псориаза // Сибирский журнал дерматол. и венерол. № 8. Новосибирск. 2008. С. 68.
- Шилев В.Н. Псориаз — решение проблемы, 2001. С. 304.
- Barbara S. Baker. Recent Advances in psoriasis: The role of the Immune System // Medicine at St.Marys., London. 2000.
- Guilhou J.J. Immunopathogenesis of Psoriasis: News in an Old Concept // Dermatology. 1998. Vol. 197. P. 310—312.

ЗАЩИТНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОЖИ

КАРТАЛИН®

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



Показания к применению:

- Псориаз
- Нейродермит
- Хроническая экзема
- Кератодермии
- Атопический дерматит

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

«Карталин» не содержит гормональных компонентов.

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

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

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

За справками и приобретением препарата обращаться в ООО «Астрофарма»

адрес: 634055, г. Томск, а/я 3923

телефон: (3822) 50-68-19, 50-68-59

e-mail: kmg@mail.tomsknet.ru

www.kartalin.ru

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕПТРАЛА (АДЕМЕТИОНИНА) У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТО-БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

А.Б. КОТЕЛЬНИКОВА, О.И. ФРОЛОВА, Т.В. РАЕВА, Н.П. ИШУТИНА

Clinical and metabolic efficacy of Heptral®(Ademetionine) in psoriatic patients with a pathology of the hepatobiliary system

A.B. KOTELNIKOVA, O.I. FROLOVA, T.V. RAYEVA, N.P. ISHUTINA

Об авторах:

А.Б. Котельникова — заместитель главного врача по организационно-методической работе ГЛПУ Тюменской области «Областной кожно-венерологический диспансер»

О.И. Фролова — профессор кафедры госпитальной терапии Тюменской государственной медицинской академии, начальник отдела разработки ТПГГ и стандартизации медицинских услуг Департамента здравоохранения Тюменской области, д.м.н.

Т.В. Раева — заведующая кафедрой психиатрии Тюменской государственной медицинской академии, д.м.н.

Н.П. Ишутина — доцент кафедры психиатрии Тюменской государственной медицинской академии, к.м.н.

Применение в комплексной терапии больных псориазом с сопутствующей патологией гепато-билиарной системы Гептрала® (адеметионина) в дозе 800 мг в сутки в течение 15 дней приводит к достоверному снижению концентрации маркеров эндотоксикоза — веществ низкой и средней молекулярной массы и активирует антиоксидантную систему организма (снижает концентрацию малонового диальдегида и увеличивает уровень α -токоферола).

Ключевые слова: псориаз, гепато-билиарная система, Гептрал® (адеметионин), эндотоксикоз, качество жизни.

Addition of Heptral®(Ademetionine) in the dose of 800 mg per day for 15 days to the complex therapy of psoriatic patients with the concomitant hepatobiliary system pathology results in a reliable reduction in the concentration of low and mean molecular mass substances and malonic dialdehyde as well as increase in alpha-tocopherol.

Heptral®(Ademetionine) as a part of the complex therapy for this category of patients leads to a reliable reduction in the severity of the pathological process (PASI index) and degree of disorders related to the quality of life.

Key words: PASI index, psoriasis, hepatobiliary system.

Включение Гептрала® (адеметионина) в комплексную программу лечения данной категории больных способствует достоверному уменьшению степени тяжести патологического процесса (индекса PASI) и выраженности нарушений качества жизни.

Псориаз — хронический рецидивирующий эритематосквамозный дерматоз мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и системах [4, 12, 21].

Несмотря на значимую роль в патогенезе псориаза генетической компоненте (64—72%), большое внимание в литературе уделяется влиянию средовых

факторов. По данным исследований, до 70% больных псориазом имеют патологию органов гепато-билиарной системы (ГБС). У этих больных формируются резистентные к терапии состояния, снижено качество жизни (КЖ) [1, 4, 8, 12, 14, 15, 17].

Для клиницистов большое значение имеет поиск оптимальных методов обследования больных псориазом, позволяющих объективно контролировать функциональное состояние органов, влияющих на течение и прогноз кожного процесса, и обосновать терапию с учётом выявленной патологии. В связи с этим определённый научный интерес представляет изучение функционального состояния ГБС у больных псориазом комплексными методами и влияния выявленной патологии на формирование эндогенной интоксикации и КЖ пациентов.

Цель работы

Оценить клинко-метаболическую эффективность применения Гептрала® (адеметионина) в ком-

плексном лечении больных псориазом с патологией гепато-билиарной системы.

Материалы и методы собственных исследований

В исследовании участвовали 100 больных псориазом.

Критерии включения: больные псориазом с патологией ГБС (жировая дистрофия печени, хронический гепатит, хронический панкреатит, хронический холецистит, хронический холангит, дискинезии желчевыводящих путей).

Из выборки исключены: женщины, больные псориазом в период беременности и лактации; больные псориазом моложе 18 лет; больные псориазом с эритродермией, артропатическим псориазом; больные псориазом и билиарной недостаточностью, связанной с нарушением энергопатической циркуляции желчных кислот, новообразованиями, острой патологией органов ГБС; больные псориазом с поражением органов ГБС и внутренних органов инфекционно-аллергического генеза.

Контрольную группу составили здоровые добровольцы.

Наибольший удельный вес составили мужчины — 65 человек (65%), больные псориазом в возрасте 30—39 лет — 39 человек (39%), давностью заболевания более 10 лет — 47 больных (47%), с частотой рецидивов 3 раза в год — 40 человек (40%).

Степень тяжести псориазического процесса оценивали при помощи международного индекса PASI.

Всем больным проводилось клинико-лабораторное обследование до и после лечения, включающее осмотр, сбор анамнестических данных, исследование общих анализов крови, мочи, биохимических анализов крови (билирубин: общий, прямой; АСТ; АЛТ; щелочная фосфатаза; амилаза; глюкоза; общий белок; белковые фракции: α , β , γ ; альбумин; коагулограмма: ПТИ, фибриноген, АЧТВ; холестерин; серомукоид; СРБ; ревматоидный фактор; мочевины; креатинин; остаточный азот), ультразвуковое исследование органов ГБС. Для характеристики тенденций в системе перекисидации определяли содержание малонового диальдегида (МДА) и α -токоферола (ТФ) в плазме крови.

По методу Малаховой М.Я. в плазме крови, эритроцитах и моче определяли вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ), являющиеся универсальными маркерами степени эндотоксикоза [9, 10].

Для оценки параметров КЖ использовали общий опросник «Краткий опросник оценки статуса здоровья» Medical Outcomes Study Form 36 Health Survey («Опросник MOS SF-36») [19, 20, 21] и определение факторов личности: «Шестнадцать личностных факторов» (16 PF-опросник) [18], а также специализированный дерматологический опросник [4].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов, а также критерия Стьюдента, входящих в статистический пакет SPSS 7.5.

Результаты собственных исследований. Клинико-патогенетическое значение патологии гепато-билиарной системы и синдрома эндогенной интоксикации при псориазе

В группе больных псориазом ($n = 100$) в 65% случаев выявлена сочетанная патология ГБС, в 7% случаев имелась изолированная патология в виде жировой дистрофии печени, в 8% случаев — хронический холецистит, в 20% случаев — дискинезия желчевыводящих путей. Индекс PASI варьировал от 1,6 до 40,9 балла ($M \pm m$: $15,54 \pm 1,74$); у 65 больных (65%) процесс имел распространённый характер. Нами выявлены достоверные различия величины индекса PASI при изолированной и сочетанной патологии ГБС у больных псориазом. При этом у больных с сочетанной патологией имел место распространённый псориаз с высоким индексом PASI — 24,5 балла (рис. 1).

Биохимические показатели крови не выявили каких-либо особенностей.

В группе больных псориазом с патологией ГБС ($n = 100$) нами выявлено повышенное в 2,9 раза ($p < 0,05$) содержание МДА в плазме крови: показатель составил $7,65 \pm 1,93$ ммоль/л (в контрольной группе — $2,59 \pm 0,8$ ммоль/л) и пониженное в 1,8 раза ($p < 0,05$) содержание ТФ, показатель составил $10,00 \pm 2,73$ ммоль/л (в контрольной группе — $18,5 \pm 0,72$ ммоль/л), что указывает на дисбаланс процессов перекисидного окисления липидов и антиоксидантной защиты (рис. 2).

При исследовании общего пула ВНСММ в плазме крови, эритроцитах и моче у больных псориазом на фоне патологии ГБС (табл. 1) выявлено повышенное содержание ВНСММ в плазме крови (у мужчин $24,8 \pm 0,40$ у. е., $p < 0,001$; у женщин $21,6 \pm 0,39$ у. е., $p < 0,001$). Содержание ВНСММ в плазме у мужчин оказалось более высоким, чем у женщин ($p < 0,001$), так же как и элиминация ВНСММ почками (у мужчин содержание ВНСММ в моче $72,8 \pm 1,16$ у. е.; у женщин $61,6 \pm 1,41$ у. е., $p < 0,001$), что характеризует более высокий метаболический потенциал у мужчин.

Повышенный уровень ВНСММ в плазме крови сочетался с пониженным содержанием ВНСММ в эритроцитах ($p < 0,05$), что свидетельствует об умеренном воздействии эндотоксических компонентов с компенсаторным напряжением органов детоксикации и возрастанием уровня продуктов катаболизма в плазме (уровень статистической значимости различий показателей Кпл в группе мужчин и в контрольной группе — $p < 0,001$, в группе женщин — $p < 0,001$, табл. 2).

Необходимо отметить, что катаболический пул веществ (Кк%) не должен превышать 10—15% от общего количества ВНСММ в плазме крови. Этот

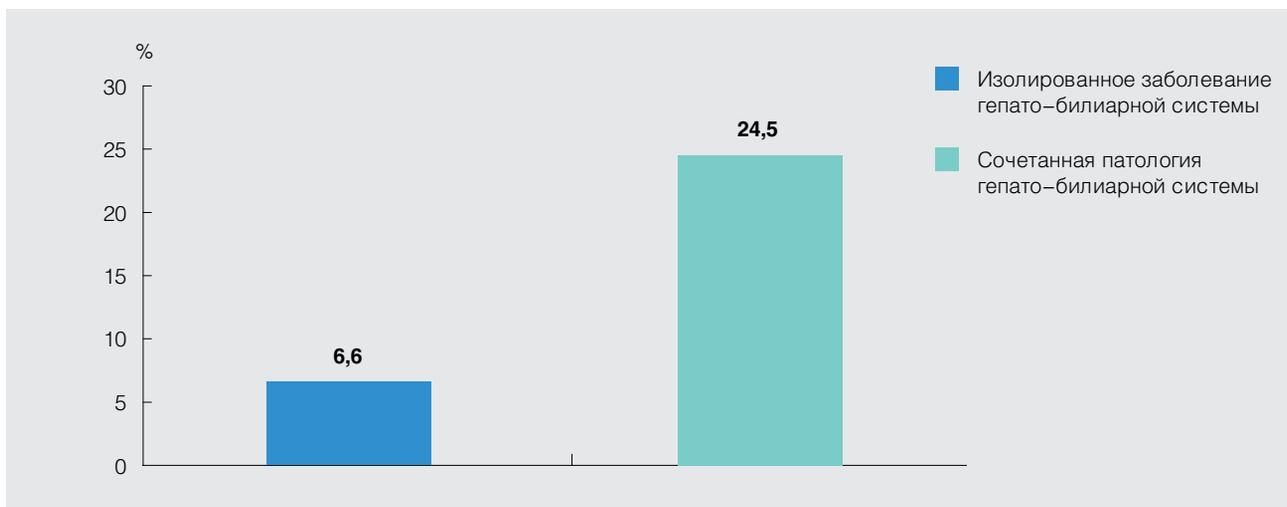


Рис. 1. Показатель индекса PASI (в баллах) в группах больных с изолированной и сочетанной патологией органов гепато-билиарной системы. Уровень статистической значимости различий при сравнении групп $p < 0,05$

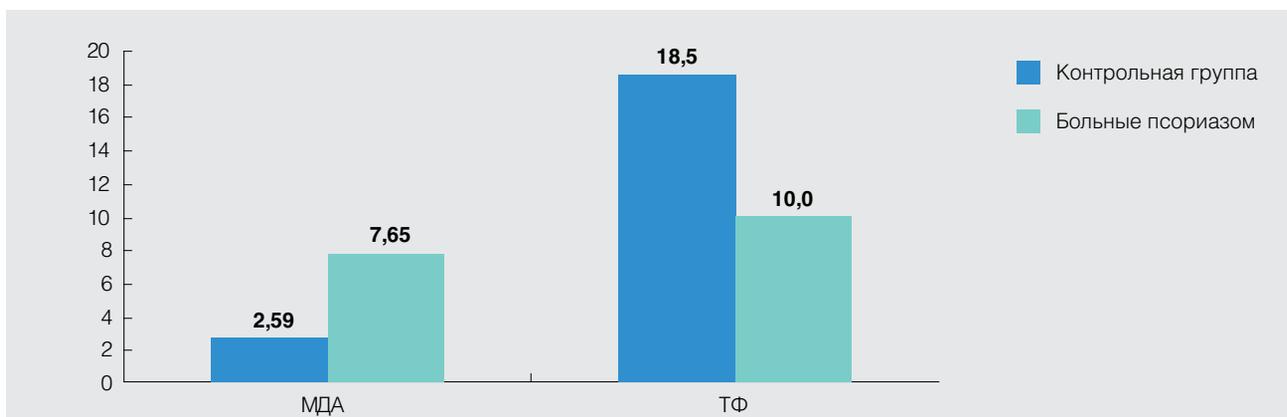


Рис. 2. Содержание малонового диальдегида (МДА) и α -токоферола (ТФ) в плазме крови в контрольной группе и группе больных псориазом с патологией гепато-билиарной системы (ммоль/л)

Таблица 1

Содержание ВНСММ (общий пул) в плазме крови, эритроцитах и моче у больных псориазом с патологией ГБС ($M \pm m$)

Общий пул ВНСММ, у. е.	Мужчины		Женщины		Всего	
	контрольная группа	больные псориазом	контрольная группа	больные псориазом	контрольная группа	больные псориазом
Плазма	20,5±0,33	24,8±0,40*, **	15,52±0,42	21,6±0,39*, **	18,0±0,59	23,20±0,50*
Эритроциты	59,24±0,56	53,6±0,49*, **	58,0±0,47	45,2±0,43*, **	58,6±0,61	49,4±0,60*
Моча	64,28±1,93	72,8±1,16*, **	69,36±1,61	61,6±1,41*, **	66,82±1,87	67,2±2,01*

Примечание. Уровень статистической значимости различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей: * — у мужчин, больных псориазом, и в контрольной группе и у женщин, больных псориазом и в контрольной группе; ** — у мужчин и женщин.

показатель является одним из самых информативных, и его значение коррелирует с клинической картиной выраженности эндогенной интоксикации [3, 8, 9]. Катаболический пул веществ у больных псориазом с патологией ГБС составил в группе мужчин 16,4%, в группе женщин — 16,2%, что свидетельствует об имеющемся напряжении работы органов детоксикации (печени и почек) и характеризует латентную фазу эндотоксикоза (табл. 2).

С учётом показателя K_2 (табл. 2), определяющего состоятельность элиминации ВНСММ почками, показано, что процесс элиминации ВНСММ почками у больных псориазом с патологией ГБС находится в стадии компенсации.

Длительное (даже умеренное) воздействие токсических компонентов оказывает влияние на процессы перераспределения ВНСММ между белками плазмы и гликокаликсом эритроцитов, что качественно выражено коэффициентом K_1 . Коэффициент K_1 (табл. 2) у больных псориазом с патологией ГБС был достоверно выше как у мужчин ($0,47 \pm 0,420$, $p < 0,001$), так и у женщин ($0,37 \pm 0,053$, $p = 0,009$), что указывает на развитие эндотоксикоза в этой группе больных и может служить объективным показателем его ранней диагностики (до изменения концентрации показателей в моче, т. е. до развития состояния декомпенсации органов детоксикации).

Психологические аспекты особенностей личностных характеристик и качества жизни у больных псориазом

Псориаз — хроническое непрерывно рецидивирующее заболевание, которое не является смертельно опасным для пациентов, в то же время в жизнь больного псориазом заболевание привносит множество ограничений, значительно отягчающих существование пациента в обществе, влияющих на его КЖ и личностные изменения [1, 4, 7, 11, 12, 13, 14, 15].

КЖ — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального состояния больного при его субъективном восприятии [4, 6, 19, 20, 21, 22].

Анализируя социально-психологический статус больных по результатам анкетирования по 21 фактору специализированного дерматологического опросника (рис. 3) [4], нами отмечено, что пол не оказывает существенного влияния на изменение КЖ. В то же время более старший возраст и продолжительность заболевания влияют на особенности течения псориаза, приводят к нарушению психофизического и социального статуса и определяют более низкое КЖ (табл. 3). Структура опросника такова, что чем выше цифровой показатель КЖ в баллах по каждому фактору, тем хуже КЖ: 0 — наиболее благоприятный показатель, 5 — неблагоприятный показатель.

Возможность адекватной интерпретации параметров связана с 7-факторным решением, объясняющим достаточную величину общей дисперсии (55%) (табл. 4).

Содержательный анализ вопросов, вошедших в 1-й фактор (табл. 4), свидетельствует о том, что у больных псориазом с высокими факторными значениями по данному параметру уровень КЖ определялся в первую очередь психологическими аспектами: депрессией, раздражительностью и неуверенностью в себе. В результате 1-му фактору присвоено название «Психологические аспекты», которые играют важную роль в ограничении жизни данной группы больных.

2-й фактор «Нарушение сна и ограничений в диете» показал существенное значение этих симптомов в структуре КЖ обследуемых.

3-й фактор «Ограничения в общении», включавший замкнутость и трудности в общении с друзьями, и 5-й фактор «Затруднения в создании семьи» имели отрицательные факторные значения. Необ-

Таблица 2

Особенности эндотоксикоза у больных псориазом с патологией ГБС ($M \pm m$)

Расчётные коэффициенты ЭТ	Мужчины		Женщины	
	контрольная группа	больные псориазом	контрольная группа	больные псориазом
Ко	20,5±2,9	24,86±2,911*	20,0±2,40	21,60±2,40*
Кк	2,90±0,61	4,07±0,640*	2,91±0,63	3,49±0,63*
Кк%	14,0%	16,4%*	14,5%	16,2%*
Кпл	0,61±0,16	0,71±0,160*	0,43±0,112	0,70±0,102*
K_1	0,35±0,048	0,47±0,420*	0,33±0,053	0,37±0,053*
K_2	0,76±0,187	0,95±0,187*	0,84±0,177	0,95±0,177*

Примечание. * — Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении соответствующих показателей у больных псориазом и в контрольной группе, где: Ко — общий пул ВНСММ в плазме, Кк — величина катаболического пула плазмы, Кк% — катаболический пул плазмы в процентах от общего пула, Кпл — интенсивность катаболических процессов в плазме, K_1 — показатель распределения ВНСММ между белками плазмы крови и гликокаликсом эритроцитов, K_2 — коэффициент элиминации.

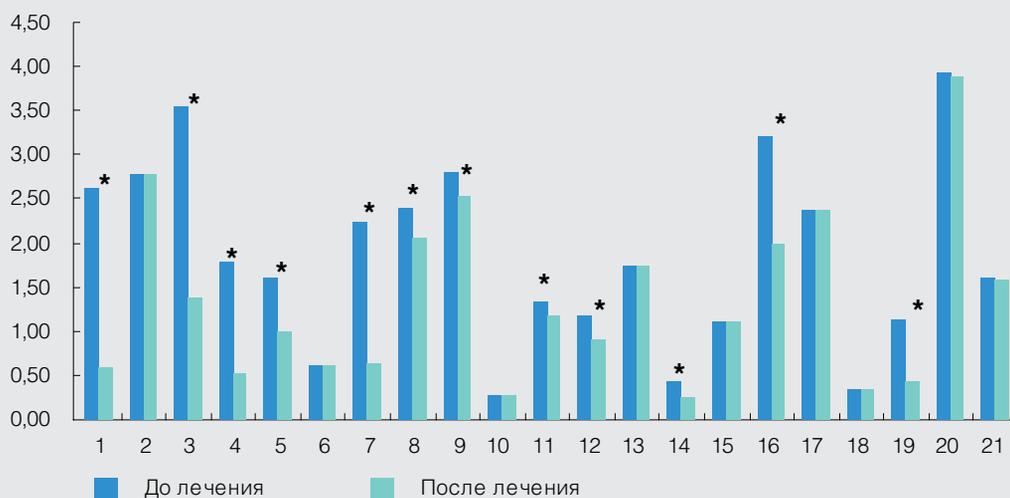


Рис. 3. Изменение показателей факторов КЖ специализированного дерматологического опросника больных псориазом с патологией гепато-билиарной системы на фоне лечения адеметионином, где: 1 — нарушение сна; 2 — ограничения в диете; 3 — чувство беспокойства; 4 — депрессия; 5 — неуверенность в себе; 6 — ухудшение внимания, памяти; 7 — повышенная раздражительность; 8 — замкнутость; 9 — страх ухудшения здоровья; 10 — сексуальные нарушения; 11 — невозможность заниматься спортом; 12 — трудности в общении с друзьями; 13 — изменение привычного образа жизни; 14 — отсутствие интереса к жизни окружающих; 15 — изменение характера работы в связи с болезнью; 16 — необходимость в госпитализации; 17 — материальные затруднения в связи с болезнью; 18 — затруднения в создании семьи; 19 — конфликты в семье; 20 — боязнь иметь больных детей; 21 — побочные действия лекарств; * — выделены статистически значимые ($p < 0,05$) различия факторов КЖ до и после лечения адеметионином

Таблица 3

Уровень КЖ в зависимости от возраста и длительности заболевания по данным специализированного дерматологического опросника

Возраст больных	КЖ в баллах ($M \pm m$)	Уровень статистической значимости (p)
20—29 лет	36,3±2,2	—
30—39 лет	38,9±2,5	0,002*
40—49 лет	42,3±1,9	< 0,001**
50 и более лет	43,4±2,6	0,009***; < 0,001****
Продолжительность заболевания менее 5 лет	37,6±3,6	—
Продолжительность заболевания более 5 лет	42,3±2,4	< 0,001*****

Примечание. Уровень статистической значимости различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей КЖ: * в возрастной группе 30—39 лет и возрастной группе 20—29 лет; ** в возрастной группе 40—49 лет и группой больных 30—39 лет; *** в возрастной группе 50 и более лет и группой больных 40—49 лет; **** в возрастной группе 50 и более лет и возрастной группе больных 20—29 лет; ***** в группе больных с продолжительностью заболевания менее 5 лет и группе больных, продолжительность заболевания которых была более 5 лет.

ходимость общаться и создавать семью являлись для больных психотравмирующими.

4-й фактор «Побочные действия лекарств» становился особенно актуальным в условиях длительного течения болезни и необходимости постоянного приема лекарственных препаратов.

6-й фактор «Невозможность заниматься спортом» из-за болезни и 7-й фактор «Сексуальные нарушения» также определяли уровень КЖ об-

следуемых. Госпитализация мало беспокоила больных, что можно объяснить их неосознанной ориентацией в большей степени на болезнь, чем на здоровье.

Таким образом, психологические аспекты были не менее значимы в оценке больными КЖ, чем соматические и другие ограничения в связи с болезнью, нарушая реализацию значимых потребностей больных.

Таблица 4

Содержание факторов опросника качества жизни дерматологического больного (7-факторное решение)

Название фактора (доля общей дисперсии, объясняемая фактором)	Факторное значение
Фактор 1 «Психологические аспекты» (12%)	
Депрессия	0,81
Повышенная раздражительность	0,80
Неуверенность в себе	0,74
Фактор 2 «Нарушение сна и ограничения в диете» (9%)	
Нарушение сна	0,78
Ограничения в диете	0,71
Фактор 3 «Ограничения в общении» (8%)	
Замкнутость	-0,74
Трудности в общении с друзьями	-0,77
Фактор 4 «Побочные действия лекарств» (7%)	0,78
Фактор 5 «Затруднения в создании семьи» (7%)	-0,83
Фактор 6 «Невозможность заниматься спортом» (6%)	0,70
Фактор 7 «Сексуальные нарушения» (6%)	0,81

На наш взгляд, КЖ может быть адекватным индикатором при воздействии на психотерапевтические «мишени» в глубокой личностно-ориентированной психотерапевтической работе с этой группой больных. Проведенное исследование показало, что структурно-личностные характеристики больных псориазом в большей степени ориентированы на болезнь, чем на здоровье, а выраженное влияние эмоциональных проблем на КЖ доказывает, что психическое здоровье значительно связано с КЖ и подчеркивает необходимость своевременного выявления и коррекции психических расстройств у этой группы больных.

Клинико-метаболическая эффективность Гептрала® (адеметионина) у больных псориазом с патологией органов гепато-билиарной системы

В лечении больных псориазом в качестве базисной терапии использовались средства, направленные на элиминацию комплексов антиген / антитело, токсических метаболитов. Больные получали детоксикационную, десенсибилизирующую, энтеросорбентную терапию. Кроме того, с целью активации защитных механизмов, стимуляции ряда факторов иммунитета, изменения иммунобиологической реактивности организма использовалась неспецифическая иммунотерапия, витаминотерапия, активно влияющая на метаболические функции (витамины комплекса В, А, С, Р, D), а также методы УФ-терапии [2, 7, 11, 12, 13, 15, 19].

Учитывая фармакодинамические эффекты Гептрала® (адеметионина) (детоксицирующий, антиоксидантный, холеретический, холекинетический, регенерирующий, антифиброзирующий, нейропротективный), препарат Гептрал® (ф. Эбботт) ис-

пользован в комплексной терапии больных псориазом с патологией ГВС на фоне латентной фазы эндотоксикоза (n = 40) [5]. Гептрал® (адеметионин) назначали в дозе 800 мг/сут. Оценку клинико-метаболической эффективности проводили после 15 дней лечения.

На фоне базисной терапии индекс PASI в группе больных псориазом с патологией ГВС (n = 60) снизился с $15,54 \pm 1,7$ до $14,9 \pm 1,9$ балла (на 0,64 балла, $p > 0,05$). В группе больных, получивших Гептрал® (адеметионин) в комплексном лечении (n = 40), индекс PASI после 15 дней лечения снизился до $8,89 \pm 1,12$ балла (или в 1,75 раза, $p < 0,05$) (табл. 5).

В группе больных, получивших стандартную базисную терапию (n = 60), динамики содержания МДА и ТФ к 15-му дню лечения не отмечено ($p > 0,05$). При включении препарата Гептрал® (адеметионин) в базисную терапию (n = 40) в плазме крови больных отмечались снижение содержания МДА с $7,65 \pm 1,9$ до $6,2 \pm 2,08$ ммоль/л ($p < 0,05$) и тенденция к увеличению уровня ТФ с $10,0 \pm 2,7$ до $12,2 \pm 3,76$ ммоль/л ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации антиоксидантной системы.

При лечении Гептралом® (адеметионином) больных псориазом с патологией органов ГВС нами отмечена положительная динамика показателей эндотоксикоза (рис. 4). На фоне стабилизации и регресса кожного процесса, активации антиоксидантной системы и снижения уровня продуктов перекисного окисления липидов содержание ВНСММ в плазме крови и эритроцитах достоверно уменьшилось ($p < 0,05$) не только в группах по полу, но и в целом в группе (n = 40). Общий пул ВНСММ в плазме крови снизился с $23,6 \pm 0,50$ до $20,6 \pm 0,61$ у.е. ($p < 0,05$), в эритроцитах — с $50,0 \pm 0,60$ до $44,6 \pm 0,59$ у.е. ($p < 0,05$), содержание ВНСММ в моче увеличилось с $67,6 \pm 2,01$

Таблица 5

Величина индекса PASI (в баллах) в группе больных псориазом с патологией ГБС, получивших базисную терапию и терапию Гептралом® (адеметионином)

Группы больных	PASI (M ± m)	Уровень статистической значимости (p)
PASI до лечения (n=100)	15,54±1,7	—
PASI после базисной терапии (n=60)	14,9±1,9	0,096*
PASI после лечения Гептралом® (адеметионином) (n=40)	8,89±1,12	p < 0,001**
—	—	p < 0,001***

Примечание. Уровень статистической значимости различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей: * — индекса PASI после базисной терапии в сравнении с группой больных до лечения; ** — индекса PASI в группах больных до лечения и после лечения Гептралом® (адеметионином); *** — индекса PASI в группах больных, получивших базисную терапию и лечение Гептралом® (адеметионином).

до $78,0 \pm 1,92$ у.е. ($p < 0,05$), что связано с активацией выведения продуктов эндотоксикоза почками.

В группе больных псориазом, получавших базисную терапию ($n = 60$), после курса двухнедельного лечения динамики содержания ВНСММ не отмечено как в группах по полу, так и в целом в группе ($p > 0,05$).

Таким образом, включение в комплекс традиционной базисной терапии больных псориазом с патологией органов ГБС Гептрала® (адеметионина) значительно повлияло на эффективность лечения: наступила более ранняя стабилизация кожного процесса, уменьшились проявления эндотоксикоза.

Среди больных псориазом с патологией ГБС, получивших в комплексе с базисной терапией Гептрал® (адеметионин), показатель, характеризующий КЖ, статистически достоверно уменьшился во всех возрастных группах, в большей степени в возрастных группах 30—39 лет ($c 38,9 \pm 2,5$ до $27,4 \pm 2,0$ балла; $p < 0,05$) и 40—49 лет ($c 42,3 \pm 1,9$ до $30,5 \pm 2,2$ балла; $p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении КЖ. Этим больным по результатам исследования присуще гармоничное, эргопатическое и анозогнозическое отношение к болезни.

Оценивая зависимость влияния Гептрала® (адеметионина) на КЖ от продолжительности болезни, нами отмечено, что показатель КЖ статистически достоверно уменьшился и в группе больных, болеющих менее 5 лет, и в группе больных, болеющих более 5 лет. В большей степени он снизился в группе больных с продолжительностью болезни менее 5 лет ($p < 0,05$), дезадаптивные компоненты отношения к болезни у них в большей степени подвергались редукции, доля гармонического и эргопатического отношения возростала.

Учитывая уникальное сочетание гепатопротективного и антидепрессивного эффектов Гептрала® (адеметионина), мы провели исследование влияния препарата на КЖ больных псориазом с патологией органов ГБС с повторным анкетированием по 21 фактору специализированного дерматологическо-

го опросника ($n = 40$) к 15-му дню комплексного лечения. Статистические различия ($p < 0,05$) показателей до и после лечения нами установлены при сравнении факторов КЖ, характеризующих психоэмоциональные аспекты, такие как 1 фактор — нарушение сна, 3 фактор — чувство беспокойства, 4 фактор — депрессия, 5 фактор — неуверенность в себе, 7 фактор — повышенная раздражительность, 8 фактор — замкнутость, 9 фактор — страх ухудшения здоровья, 11 фактор — невозможность заниматься спортом, 12 фактор — трудности в общении с друзьями, 14 фактор — отсутствие интереса к жизни окружающих, 16 фактор — необходимость в госпитализации, 19 фактор — конфликты в семье (рис. 4).

В ходе исследования выявлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи тяжести течения псориаза (индекса PASI) и КЖ. При обострении псориаза индекс PASI — высокий ($15,54 \pm 1,7$ балла), а КЖ — низкое ($38,98 \pm 1,05$ балла, коэффициент корреляции $r = 0,352$; $p = 0,026$). На фоне лечения псориаза у больных с патологией ГБС индекс PASI уменьшился до $8,89 \pm 1,12$ балла, КЖ — до $28,18 \pm 0,71$ балла (коэффициент корреляции $r = 0,4328$; $p = 0,005$) (рис. 5).

Учитывая значимую роль психосоматических расстройств в формировании личностных особенностей у больных псориазом с патологией органов ГБС, значительно снижающих их КЖ, рациональная медикаментозная терапия — использование гепатопротективного и антидепрессивного влияния Гептрала® (адеметионина) приводит к улучшению КЖ пациентов.

Выводы

1. Для больных псориазом с сопутствующей патологией гепато-билиарной системы характерно наличие синдрома эндогенной интоксикации, проявляющегося избыточным накоплением веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови и моче, уровень содержания которых свидетельствует о латентной фазе эндотоксикоза.

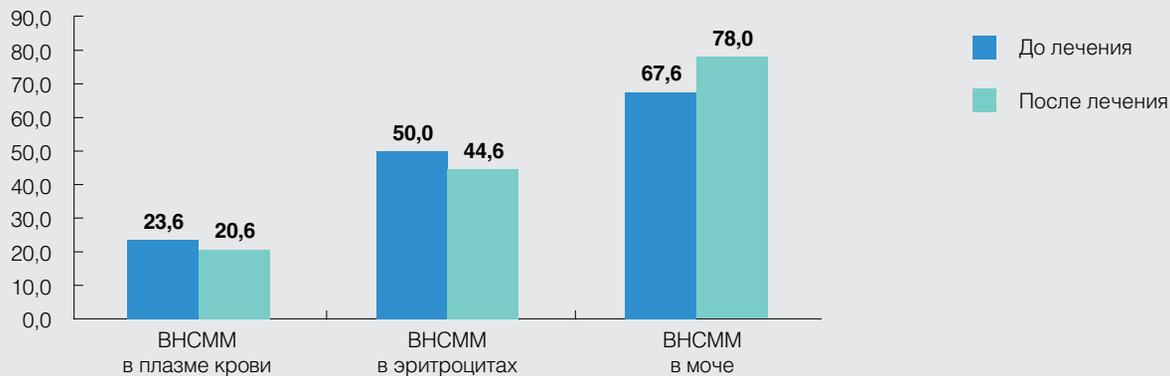


Рис. 4. Динамика показателей ВНСММ в плазме крови, эритроцитах и моче больных псориазом с патологией ГБС до и после лечения Гептралом® (адеметионином) (у.е.)

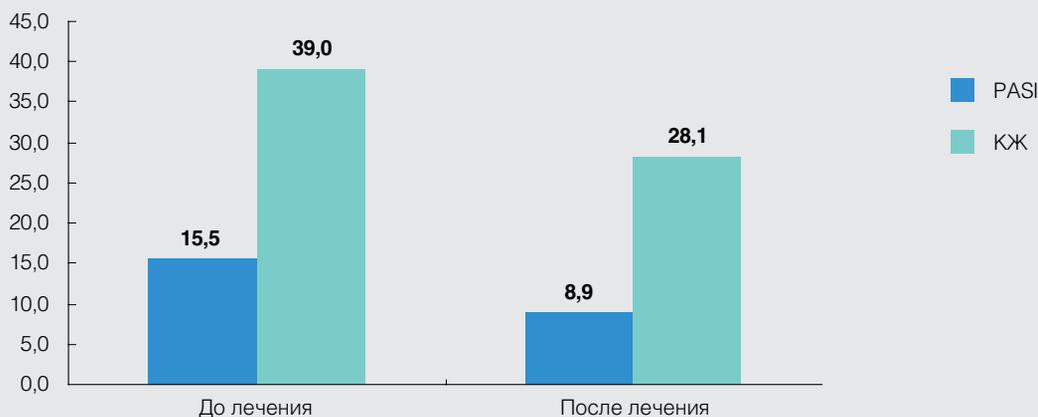


Рис. 5. Величина индекса PASI и КЖ в группе больных (n = 40) до и после лечения Гептралом® (адеметионином) (баллы)

2. У больных псориазом с сопутствующей патологией гепато-билиарной системы отмечается активация процессов перекисидации липидов, характеризующихся повышенным содержанием в плазме крови малонового диальдегида на фоне снижения уровня α -токоферола.

3. У больных псориазом нарушения качества жизни нарастают с увеличением возраста больных и продолжительности заболевания, а также взаимосвязаны со степенью тяжести патологического процесса (индексом PASI).

4. Применение Гептрала® (адеметионина) в дозе 800 мг в сутки в комплексной терапии больных псориазом с сопутствующей патологией гепато-билиарной системы в течение 15 дней активизирует антиоксидантную систему организма, что сопровождается снижением концентрации малонового диальдегида (ммоль/л) (до лечения 7,65, после

6,2) и увеличением концентрации α -токоферола (ммоль/л) (до лечения 10,0, после 12,2), и достоверно снижает концентрацию маркеров эндогенной интоксикации (веществ низкой и средней молекулярной массы).

5. Гептрал® (адеметионин) в комплексной терапии данной категории больных в течение 15 дней приводит к достоверному уменьшению степени тяжести патологического процесса (индекс PASI в баллах — до лечения $15,54 \pm 1,7$, после $8,89 \pm 1,12$, т.е. снижение в 1,75 раза) и улучшению качества жизни (Специализированный дерматологический опросник в баллах: нарушение сна — до лечения 2,35, после 0,52; чувство беспокойства до лечения 3,52, после лечения 1,46; депрессия — до лечения 1,8, после 0,51; повышенная раздражительность — до лечения 2,25, после 0,6; конфликты в семье — до лечения 1,25, после 0,48).

Список использованных сокращений

ВНСММ — вещества низкой и средней молекулярной массы

ГБС — гепато-билиарная система

КЖ — качество жизни

МДА — малоновый диальдегид

ТФ — α -токоферол

ТХУ — трихлоруксусная кислота

у.е. — условные единицы

PASI — индекс тяжести псориаза.

Литература

- Адаскевич В.П. Кожные и венерические болезни / В.П. Адаскевич, В.М. Козин. — М.: Медицинская литература, 2006. 672 с.
- Владимиров В.В. Псориаз: этиопатогенез, клиника, лечение и профилактика. Качество жизни / В.В. Владимиров, Е.В. Владимирова. — Медицина. Болезни кожи. 2006. 6 (17): 38—44.
- Гончар-Зайкин А.П. К вопросу о мониторинге экстракорпоральной детоксикации. В книге: Актуальные вопросы военной и практической медицины. / А.П. Гончар-Зайкин, Г.М. Гончар-Зайкина // Сб. тезисов научно-практической конференции врачей Приволжского военного округа — Оренбург, 2000. С. 157—159.
- Довжанский С.И. Псориаз или псориагическая болезнь / С.И. Довжанский, С.Р. Утц. — Саратов: Изд. Саратовского университета, 1992. 271 с.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Гептрал®. 2004.
- Зайцева О.Г. Психические расстройства у больных хроническими дерматозами: Дис. ...канд.мед.наук. — СПб., 2000. 192 с.
- Корсунская И.М. Новое в патогенетической терапии псориаза / И.М. Корсунская, М.М. Резникова, Л.Т. Тогоева, С.С. Аветикян, З.Г. Фатхитдинова, Е.В. Денисова, Л.В. Егоренкова, В.Н. Авакян // «Доктор.ру». 2005. № 3. С. 1—4.
- Краковский М.Э. Основные патогенетические механизмы нарушения детоксикационной функции печени при эндогенных интоксикациях различного генеза / М.Э. Краковский, А.А. Ашарметов // Вест. АМН СССР. 1989. № 12. С. 70—76.
- Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: Пособие для врачей. — С.-Петербург: МАПО. 1995. 33 с.
- Малахова М.Я. Лабораторная диагностика интоксикации в практике интенсивной терапии: Методическое пособие / М.Я. Малахова, С.В. Оболенский. С.-Петербург: МАПО. 1993. 16 с.
- Машкилейсон А.Л. Лечение кожных болезней. М., 1990.
- Мордовцев В. Н. Патология кожи. / В.Н. Мордовцев, Г.М. Цветкова. М.: Медицина, 1993. 718 с.
- Перламуртов Ю. Н. Псориаз и современные методы его лечения / Ю.Н. Перламуртов, А.М. Соловьев // Лечащий врач. 2004. № 5. С. 38—43.
- Раева Т.В. Психические расстройства в дерматологической клинике. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Томск. 2006. 48 с.
- Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни / Ю.К. Скрипкин, В.Н. Мордовцев. М.: Медицина, 1999. Т. 2. 880 с.
- Титов В.Н. С-реактивный белок: гетерогенность и функциональная связь с окислительным стрессом как с маркером воспаления // Клин. лаб. диаг. 2004. № 7. С. 3—12.
- Филимонкова Н.Н. Обоснование терапии больных псориазом с учётом функционального состояния гепатобилиарной системы. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1992. 17 с.
- Cattel R.B. Handbook for the sixteen personality factor Questionnaire (16 PF) / H.W. Eber, M.M. Tatsuoка // Illinois. 1970. 61 p.
- Panconesi E. Psychophysiology of stress in dermatology / E. Panconesi, G. Hautmann // Dermatologic clinics. 1996. Vol. 14. № 3. P. 399—421.
- Ware J.E. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection / J.E. Ware, C.D. Sherbourne // Medical Care. 1992. Vol. 30. P. 473—483.
- Wahl A. et al. The burden of psoriasis: A study concerning health-related quality of life among Norwegian adult patients with psoriasis compared with general population norms // Am Acad Dermatol, 2000. 43 (5). P. 803—808.
- Ware J., Gandek B. Methods for testing data quality, scaling assumptions, and reliability: The IQOLA Project approach / J. Ware, B. Gandek // J. Clin. Epidemiol. 1998. Vol. 51. № 211. P. 945—952.



Гептрал® разорвет порочный круг псориаза



Средство для снижения риска гепатотоксичности и холестаза при лечении псориаза

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

Гептрал® (адеметионин)

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

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

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

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

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

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

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

Список литературы:

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



КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ РУБЦОВ ПРЕПАРАТОМ «ГАЛАДЕРМ» В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ ГЕЛЬ 10%

Е.В. ФАЙЗУЛЛИНА, В.А. ФАЙЗУЛЛИН, Я.В. ФАЙЗУЛЛИН

Clinical and diagnostic criteria of the efficiency of epigallocatechin-3-gallate (Galaderm gel) in scars treatment

E.V. FAYZULLINA, V.A. FAYZULLIN, Y.V. FAYZULLIN

Об авторах:

Е.В. Файзуллина — доцент кафедры дерматовенерологии Казанского государственного медицинского университета, д.м.н.

В.А. Файзуллин — гл. врач центра «Дерматовенерология», г. Казань, к.м.н.

Я.В. Файзуллин — Казанский государственный медицинский университет

Проведено клинико-диагностическое исследование эффективности применения эпигаллокатехин-3-галлата геля «Галадерм» у 18 пациентов с рубцовыми деформациями кожи различной степени интенсивности. Гель «Галадерм» наносился 2 раза в день в течение 60 дней. Была применена специальная диагностическая шкала, в соответствии с которой фиксировались состояния рубцов в динамике. Шкала включала пять основных параметров: количественный — площадь в см² и качественные — тип рубца, цвет, консистенция, чувствительность, до и после двухмесячного лечения гелем «Галадерм». Группу сравнения составили 23 пациента с рубцово-измененной кожей, получавшие лечение мазью «Левомеколь» по аналогичной схеме.

Основной оценочный критерий — показатель состояния рубца (ПСР) рассчитывался как произведение площади рубца в см² на сумму баллов по качественным признакам. Отмечено достоверное снижение ПСР при лечении эпигаллокатехин-3-галлат гелем «Галадерм» по сравнению с контролем с 15,54 до 8,29 (P<0,05).

Ключевые слова: вирус папилломы человека, эпидемиология, качество жизни, иммунология, профилактика, вакцина.

There was a study of 18 patients (Group 1) with hypertrophic scars treated with epigallocatechin-3-gallate (Galaderm gel). The Galaderm gel was applied twice a day over the time of 60 days. The patients of control group (Group 2), was treated by «Levomecol» ointment by the same scheme. It was employed a special diagnostic scale of scars change in five index: quantitative — the size of scar, and qualitative — type, colour, consistence and sensitivity of the scar before and after the application Galaderm gel for 2 months.

The main estimation criterion was Index of Scars Condition (ISC) — the product of the scars size (sm²) and the sum total of qualitative signs was used. The difference between lowering ISC in group 1 was statistically significant 15,54 and 8,29 (P<0,05).

Key words: human papilloma virus (HPV), Epidemiology, Quality of a life, Immunology, Prevention, Vaccine.

Многочисленные публикации последних лет [2,4,10,13] свидетельствуют о непрекращающемся интересе к проблеме лечения рубцовых изменений кожи. Главными задачами лечения по-прежнему остаются следующие: во-первых, предупреждение формирования патологических форм рубцевания соединительной ткани после различных видов воздействия (лазерных, радиоволновых, криогенных и др.), во-вторых, улучшение состояния формирующегося рубца, приводящее к удовлетворительному косметическому эффекту в целом [8].

О преимуществах и недостатках имеющихся методов лечения (силикон, кортикостероиды, лазерная абляция) публиковал ВДВ в № 1,3 (2009) [5,7].

Целью проведенного исследования явилась сравнительная оценка эффективности лечения рубцов с применением эпигаллокатехин-3-галлата геля «Галадерм» на основе разработанных клинико-диагностических критериев [1].

Целесообразность применения геля «Галадерм» обусловлена его высоким фармакологическим эффектом, заключающимся в двухфазном воздействии на патогенез формирования рубца [4,9]. В первой фазе происходит резкая стимуляция ангиогенеза в ране с последующим быстрым подавлением коллагенообразования во второй фазе [11]. Подавление воспалительных цитокинов приводит

к уменьшению пролиферации фибробластов и снижению синтеза грубоволокнистой соединительной ткани [12].

Материал и методы

Исследование проводилось у 20 пациентов обоего пола (8 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 21 до 62 лет с рубцовыми изменениями кожи. Двое больных (женщины) выбыли из исследования по разным причинам. Больные 1-й группы (18 человек) наносили 10% эпигаллокатехин-3-галлат 2 раза в день в течение двух месяцев (60 дней). Контроль проводили на 1-й, 30-й и 60-й дни лечения. Больные 2-й группы (контроль) — 23 пациента (10 мужчин и 13 женщин) наносили мазь «Левомеколь» по аналогичной схеме.

Для оценки клинической эффективности препарата проведено изучение состояния рубцов в динамике. Применена специальная шкала, в соответствии с которой фиксировались изменения показателя состояния рубцов (ПСР). Данные представлены в таблице 1.

Формула для вычисления ПСР представлена ниже:

$ПСР = S_{см^2} \cdot \text{Сумма баллов качественных признаков (Т, Ц, К, Ч)}$

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенного лечения у 18 пациентов, получавших местное лечение рубцов гелем «Галадерм», средняя площадь рубцов составила $2,22 \pm 0,24 \text{ см}^2$, после лечения — $2,18 \pm 0,24 \text{ см}^2$, различие недостоверно. Клинических изменений площади рубцовых дефектов у большинства больных отмечено не было. В то же время показатель состояния рубцов (ПСР) у больных основной группы до лечения составлял

$15,54 \pm 2,96$, после лечения — $8,29 \pm 1,95$ ($P < 0,05$). В результате проведенного лечения отмечено достоверное улучшение состояния рубца, статистически значимое по критерию Стьюдента [3] (таблица 2).

При применении мази «Левомеколь» в контрольной группе пациентов средняя площадь рубцов составила $2,17 \pm 0,23 \text{ см}^2$, после лечения сокращения размеров средней площади рубца также выявлено не было ($2,15 \pm 0,23 \text{ см}^2$). Клинические изменения были незначительными, индекс ПСР изменился с $14,8 \pm 2,58$ до $12,1 \pm 2,22$, разница недостоверна (таблица 3).

Представляем клиническое наблюдение. Больной Ч. 36 лет, посттравматический келоид, обратился в ООО «Центр Дерматология» в апреле 2009 г. для лечения рубцовых деформаций на коже груди давностью около двух лет. Ранее лечение не получал, считая его бесперспективным. Наносил гель «Галадерм» дважды в день в течение двух месяцев. Соотношение рубцов у пациента Ч. до и после лечения представлено на рисунке.

Заключение

В данном исследовании при применении эпигаллокатехин-3-галлата геля «Галадерм» отмечалось достоверное снижение показателя состояния рубцов (ПСР) примерно в 2 раза, что клинически выражалось в разрешении гипертрофии рубца, уменьшении уплотнения, эритемы и неприятных ощущений. В группе контроля ПСР изменялся незначительно; клиническая картина у этой группы больных выраженных изменений не претерпела. Полученные данные позволяют рекомендовать гель «Галадерм» в качестве монотерапии у пациентов с различными видами рубцовых деформаций, в том числе со значительными сроками давности.

Таблица 1

Шкала оценки показателя состояния рубцов (ПСР)

№ п/п	Показатель состояния рубца (ПСР)	Оценка (в баллах)
1	Размеры ($S_{см^2}$)	Площадь в $см^2$
2	Тип (Т)	0 баллов — физиологический; 1 балл — гипертрофический гомогенный; 2 балла — гипертрофический с мелкими узелками; 3 балла — гипертрофический с грубыми узлами; 4 балла — заметный келоид; 5 баллов — выраженный келоид
3	Цвет (Ц)	0 баллов — окраска здоровой кожи; 1 балл — легкая эритема; 2 балла — выраженная эритема
4	Консистенция (К)	0 баллов — нормальная; 1 балл — легкое уплотнение; 2 балла — выраженная индурация
5	Чувствительность (Ч)	Напряжение — 0 баллов; Зуд — 1 балл; Жжение — 3 балла; Боль — 4 балла

Таблица 2

Состояние рубцов кожи до и после лечение гелем «Галадерм»

№ п/п	До лечения				После лечения			
	С кв.см	качественные признаки Т, Ц, К, Ч	сумма баллов качественных признаков	ПСР	С кв.см	качественные признаки Т, Ц, К, Ч	сумма баллов качественных признаков	ПСР
1	2,5	2+2+1+0	5	12,5	2,2	0+1+1+0	3	6,6
2	1,5	3+1+2+1	6	9	1,5	1+1+1+0	3	4,5
3	1,8	4+2+2+1	9	16,2	1,8	1+1+1+0	3	5,4
4	3,4	2+2+1+0	5	17	3,2	1+1+0+0	2	6,4
5	4	4+2+2+3	11	44	4	2+2+2+1	7	28
6	2,2	4+2+2+1	9	19,8	2,2	2+2+1+0	5	11
7	3,8	2+1+1+0	4	15,2	3,8	0+1+1+0	2	7,6
8	1,4	3+2+2+3	10	14	1,4	1+0+1+0	2	2,8
9	1,2	1+2+0+0	3	3,6	1,2	1+0+0+0	1	1,2
10	1,8	5+2+2+3	12	21,6	1,8	3+2+0+1	6	10,8
11	0,8	1+1+1+0	3	2,4	0,8	0+1+1+0	2	1,6
12	0,8	5+2+0+0	7	5,6	0,8	4+2+1+0	7	5,6
13	1,9	2+2+1+0	5	9,5	1,9	2+1+1+0	4	7,6
14	1,4	2+2+1+0	5	7	1,4	1+1+0+0	2	2,8
15	2	1+0+1+0	2	4	1,8	0+0+1+0	1	1,8
16	2,4	4+2+1+4	11	26,4	2,4	2+1+1+1	5	12
17	3,2	1+1+0+0	2	6,4	3,2	1+0+0+0	1	3,2
18	3,8	5+2+2+3	12	45,6	3,8	5+1+1+1	8	30,4
Среднее значение	2,217			15,54	2,178			8,294



Рис. Вид рубца, образовавшегося после угревой сыпи: а — до лечения, б — через 60 дней после местного лечения гелем «Галадерм» в виде монотерапии

Таблица 3

Состояние рубцов кожи до и после лечение мазью «Левомеколь»

№ п/п	До лечения				После лечения			
	С кв.см	качественные признаки Т, Ц, К, Ч	сумма баллов качественных признаков	ПСР	С кв.см	качественные признаки Т, Ц, К, Ч	сумма баллов качественных признаков	ПСР
1	2,6	2+2+1+0	5	13	2,6	1+1+1+0	3	7,8
2	1,8	3+1+2+1	7	12,6	1,8	3+0+2+1	6	10,8
3	1,5	4+2+2+1	9	13,5	1,5	3+1+2+1	7	10,5
4	3,2	2+2+1+0	5	16	3,2	2+2+1+0	5	16
5	4,2	4+2+2+3	11	46,2	4	4+1+2+3	10	40
6	2,4	4+2+2+1	9	21,6	2,4	4+1+2+1	8	19,2
7	3,6	2+1+1+0	4	14,4	3,2	1+1+1+0	3	9,6
8	1,6	3+2+2+3	10	16	1,6	3+0+2+1	6	9,6
9	1	1+2+2+0	3	3	0,8	0+1+0+0	1	0,8
10	1,6	5+2+2+3	12	19,2	1,6	4+2+2+3	11	17,6
11	1	1+1+1+0	3	3	1,2	1+0+1+0	2	2,4
12	0,8	5+2+1+1	9	7,2	0,8	5+1+1+0	7	5,6
13	1,2	2+2+1+0	5	6	1,2	2+1+1+0	4	4,8
14	1,4	2+2+1+0	5	7	1,4	2+1+1+0	4	5,6
15	1,8	1+0+1+0	2	3,6	1,8	1+0+1+0	2	3,6
16	2,6	4+2+1+4	11	28,6	2,6	4+2+1+4	11	28,6
17	3,4	1+1+0+0	2	6,8	3,4	1+0+0+0	1	3,4
18	4	5+2+2+3	12	48	4	5+1+2+1	9	36
19	3,8	2+2+1+0	5	19	3,8	2+1+1+0	4	15,2
20	1,2	4+2+2+4	12	14,4	1,2	4+2+2+3	11	13,2
21	1,4	3+1+1+0	5	7	1,4	2+1+1+0	4	5,6
22	3	1+1+1+0	3	9	3	1+1+1+0	3	9
23	0,9	2+2+2+0	6	5,4	0,9	1+1+2+0	4	3,6
Среднее значение	2,1739			14,80434783	2,1478			12,10869565

Литература

- Алексеев А.А., Лавров В.А., Лагвилава М.Г., Яковлева Г.Б. Профилактика и лечение послеожоговых рубцов гелем «Контрактубекс». Медицинские новости. 2005; 5:89—91.
- Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология. М.: Медицина, 2003. 400 с.
- Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. М.: 1998. 479 с.
- Озерская О.С. Патогенетическое обоснование новых методов терапии рубцов. Дисс. д-ра мед.наук. СПб, 2002. 299 с.
- Шакуров И.Г., Глубокова И.Б., Табашникова А.И. Психоэмоциональный статус и личностно-характерологические особенности пациентов с рубцовыми изменениями кожи. Вестник дерматол. и венерол. 2009; 3: 50—60.
- Юсупов А.С. Исследование эффективности и безопасности эпигаллокатехин-3-галлата («Галадерм» крем) при проведении фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи. Клини. дерматол. и венерол. 2008; 4: 65—69.
- Юсупов А.С. Исследование эффективности и безопасности эпигаллокатехин-3-галлата («Галадерм» крем) при проведении лазерной шлифовки рубцов кожи. Вестник дерматол. и венерол. 2009; 1: 59—62.
- Berman B., Villa A.M., Ramirez C.C. Novel opportunities in the treatment and prevention of scarring. J Cutan. Med. Surg. 2004; 3: 32—36.
- Borgognoni L. Biological effects of silicone gel sheeting. Wound Repair Regen. 2002; 10:2: 118—121.
- Devlin-Rooney K., James W Management and prevention of abdominal scars // Nurs. Stand. 2005. Vol. 28, № 19. P. 45—56.
- Kapoor M., Howard R., Hall I., Appleton I. Effects of epicatechin gallate on wound healing and scar formation in a full thickness incisional wound healing model in rats. Am.J.Pathol. 2004; 165: 299—307.
- Pajonk F., Riedisser A., Henke M., McBride W.H., Fiebich B. The effects of tea extracts on proinflammatory signaling. BMC Med. 2006; 4:28.
- Sahi W.J., Clever H Cutaneous scars // Int.J.Dermatol., 1994. Vol.33. P. 681—691, 763—770.

ОНИХОМИКОЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Ю.В. СЕРГЕЕВ, Е.И. КАСИХИНА

Onychomycoses: current approaches to their treatment

YU.V. SERGEYEV, YE.I. KASIKHINA

Об авторах:

Ю.В. Сергеев — ФГУ «Поликлиника № 1 Управления делами Президента РФ», г. Москва, академик РАЕН
Е.И. Касихина — Курс детской дерматовенерологии ГОУ ДПО Российская медицинская академия
последипломного образования Росздрав, г. Москва, к.м.н.

Проведены клинический анализ течения заболевания и оценка эффективности комбинированного лечения системной и наружными формами препарата Фунготербин у 145 больных онихомикозами в возрасте от 25 до 40 лет. Критерий отбора больных: неудачи предыдущего системного лечения. Этиологическая эффективность лечения составила 97,9%. Показана высокая клиническая эффективность лечения гиперкератоза и онихолизиса при использовании крема и спрея Фунготербин по схеме «утро-вечер».

Ключевые слова: онихомикоз, подногтевой гиперкератоз, Фунготербин.

There was a clinical analysis of the course of the disease and appraisal of the efficacy of combined treatment with a systemic antimycotic agent and external forms of Fungoterbine in 145 patients with onychomycoses aged 25-40. The patient screening criterion was as follows: failure of the previous systemic treatment. The etiologic efficacy of treatment was 97.9%. High clinical efficacy of the Fungoterbine cream and spray for the treatment of hyperkeratosis and onycholysis when used every morning and evening was demonstrated.

Key words: onychomycosis, hyponychial hyperkeratosis, Fungoterbine.

Значимость такой современной проблемы как онихомикозы трудно переоценить. Грибковые инфекции ногтей традиционно лидируют среди наиболее длительно существующих и контактиозных заболеваний человека. Доля онихомикозов среди всей патологии дерматологического профиля составляет от 10% до 24% [1]. По данным официальной статистики, в Российской Федерации заболеваемость онихомикозами в 2005 г. составила 65,4 на 100 тыс. населения, в 2006 г. — 72,2, в 2007 г. — 74,5. Несмотря на ежегодное увеличение числа первичных пациентов, это — лишь верхушка айсберга, истинная распространенность заболевания традиционно считается большей и охватывает не менее 10—20% населения России [1,2].

Широкое распространение дерматофитий, а также нарастающая устойчивость возбудителей к антимикотикам диктуют важность выбора оптимальной тактики лечения онихомикозов.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности системной и наружной терапии онихомикозов препаратом Фунготербин.

Нами были обследованы 203 пациента в возрасте от 25 до 40 лет, обратившихся в клинику в 2008 г. с жалобами на изменение ногтевых пла-

стинок на стопах. Из них мужчин было 90 (44,3%), женщин — 113 (55,7%). Критерием отбора явилось наличие в анамнезе указания на системное лечение по поводу ранее диагностированного онихомикоза. Следует отметить, что неудачи предыдущей системной терапии лишают пациентов чувства веры в излечение и создают впечатление о напрасных материальных затратах. С учетом этих факторов средняя продолжительность течения онихомикоза в России составляет 10 и более лет [1,2]. Так, в нашем исследовании продолжительность заболевания от 1 года до 5 лет была выявлена у 62 (30,5%) больных, от 5 до 10 лет — у 89 (43,8%), более 10 лет — у 52 (25,7%). Указали, что безуспешно занимались самолечением 75 (37,0%) пациентов.

Учитывая, что поражение ногтей является вторичным после инфицирования кожи, окружающей ноготь, нами были проанализированы эпидемиологические аспекты заболевания. Около трети пациентов с онихомикозом (29,0%) указывали на наличие другого больного в семье. Как правило, это были представители старших поколений, которые не обращались за лечением из-за наличия сопутствующей тяжелой соматической патологии или по финансовым соображениям. Инфицировались в местах общественного пользования, таких как гостиницы, отели, бассейны, спортивные залы, фитнес- и йога-клубы и т. д. 96 (66,4%) больных онихомикозами. Популяризация спорта в нашей стране не сопровож-

ждается повышением санитарной грамотности населения в отношении профилактики микозов стоп и, как следствие, наблюдается снижение возраста больных онихомикозами [3].

После проведенного комплексного лабораторного обследования (микроскопия, ПЦР, посев) микотическая инфекция была исключена у 58 (28,6%) человек. Им был выставлен диагноз ониходистрофии. Согласно статистическим данным, частота ониходистрофий в популяции в 3—4 раза превышает частоту онихомикозов [4]. Поэтому полноценное комплексное лабораторное обследование необходимо для исключения грибковой инфекции, не допустима постановка диагноза онихомикоза или ониходистрофии только на основе характерных клинических проявлений заболевания.

Среди идентифицированных микологической лабораторией видов грибов лидирующее положение занимал *T. rubrum*, обнаруженный у 131 (90,4%) пациента, вызывавший наиболее распространенную дистальную форму онихомикоза. Как моноинфекция *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* обнаруживался в 5 (3,5%) случаях. Сочетание *T. rubrum* и *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* было выявлено у 7 (4,8%) больных, сочетание *T. rubrum* и плесневых грибов *Aspergillus* spp. — у 2 (1,3%) пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о полиэтиологичности онихомикозов, что необходимо учитывать практическому врачу. Изменение этиологической структуры заболевания отражается на трактовке клинических проявлений онихомикоза. Повсеместное распространение недерматофитных инфекций со схожими с дерматофитными клиническими проявлениями не позволяет на современном этапе соотносить какие-либо клинические формы заболевания с определенной этиологией. Хотя в отечественной литературе исследователями до недавнего времени описывались разные клинические формы и симптомы онихомикоза отдельно для каждой группы инфекций, вызываемых каким-то одним или несколькими возбудителями (руброфития ногтей, эпидермофития ногтей и т. д.).

В качестве методов мониторинга и контроля безопасности лечения всем пациентам проводили биохимический анализ крови — 2-кратно в динамике исследования, а также микроскопическое исследование через 3, 4, 5 и 6 месяцев от начала лечения.

При оценке клинической картины мы использовали классификацию онихомикозов N. Zaias, выделившего поверхностную, дистально-латеральную подногтевую и проксимальную подногтевую формы [5]. Эти формы отражают особенности патогенеза заболевания, определяют прогноз и влияют на подход к терапии. Наиболее характерные проявления дистальной формы — это онихолизис, т. е. видимая утрата прозрачности ногтевой пластины из-за ее нарушенной связи с ложем, и подногтевой гиперкератоз — реактивное утолщение ногтевого ложа.

У всех больных был вовлечен в процесс ноготь I пальца с приблизительно равной частотой поражения на правой и левой стопе. Ногтевые пластины V пальцев были изменены у 101 (70,3%) пациента, поражения ногтей других пальцев встречались в 70 (48,2%) случаях. Поражение ногтевых пластин кистей было у 7 (5%) пациентов со стажем заболевания более 10 лет и только на правой руке. Дистальную форму онихомикоза мы наблюдали в 129 (89,0%) случаях. Причем у 35 (24,1%) пациентов был процесс, охватывающий 1/3 длины ногтя, у 101 (75,9%) наблюдали поражение более 2/3 ногтя или тотальное поражение ногтевой пластины. Преобладание умеренного гиперкератоза (у 35 (24,1%) больных) или выраженного гиперкератоза (у 81 (55,8%) больного) расценивалось нами как тяжелое течение онихомикоза согласно индексу КИОТОС (клинический индекс оценки тяжести онихомикоза стоп), среднее значение которого составляло от 12 до 16 баллов [3]. Поражение кожи стоп носило преимущественно сквамозно-гиперкератотический характер и встречалось у 70 (48,2%) пациентов.

Для выбора правильного подхода к лечению микотического поражения ногтей врачу приходится брать в расчет сразу несколько факторов. Выбор вида терапии определяется клинической формой заболевания, скоростью роста ногтевой пластины, распространенностью поражения. Важно учитывать выраженность подногтевого гиперкератоза, затрудняющего распределение системных и местных антимикотиков в ногте. Для определения схемы и продолжительности системной терапии нами использован индекс КИОТОС как универсальная система принятия терапевтических решений при онихомикозе. Значения индекса более 10 баллов требуют применения системной терапии, а при значениях индекса 16 баллов и выше необходимо увеличение длительности приема антимикотиков или назначение комбинированных схем [3].

Системное лечение онихомикоза проводили таблетированной формой препарата Фунготербин (тербинафин) по 250 мг в сутки в течение 12 недель (при значении индекса КИОТОС менее 16 баллов) и 16 недель (при значении индекса КИОТОС более 16 баллов). Для купирования явлений гиперкератоза, затрудняющего распределение системных антимикотиков в ногте, нами с успехом применялись наружные формы комбинированного препарата Фунготербин в виде крема и спрея. Уникальное сочетание мочевины, дибунула и тербинафина в Фунготербине расширило клинический спектр применения препарата. Наличие кератолитика мочевины способствует быстрому проликованию тербинафина в ткани ногтевой пластины и постепенному устранению гиперкератоза.

Входящий в состав крема и спрея дибунол способствует стимуляции репаративных процессов в ногтевом ложе, обладает противовоспалительным

ЭПИЗОДИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ПОСТМАРКЕТИНГОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

М.Р. РАХМАТУЛИНА

Occasional therapy of recurrent herpes: results of a prospective post-marketing study

M.R. RAHMATULLINA

Об авторе:

М.Р. Рахматулина — ведущий научный сотрудник ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

В статье освещены вопросы эпидемиологии герпетической инфекции, современные клинические особенности течения генитального герпеса и терапевтические подходы к ведению пациентов с герпетической инфекцией. Представлены результаты проспективного постмаркетингового исследования эффективности и безопасности применения фамцикловира в эпизодической терапии рецидивирующего генитального и лабиального герпеса.

Ключевые слова: рецидивирующая герпетическая инфекция, вирус простого герпеса, эпизодическая терапия, фамцикловир.

The article discusses issues related to the epidemiology of herpes, current clinical features in the course of genital herpes and therapeutic approaches to the management of patients with herpes. Results of a prospective post-marketing study of the efficacy and safety of Famciclovir for the occasional treatment of recurrent genital and labial herpes

Key words: recurrent herpes, herpes simplex virus, occasional treatment, Famciclovir.

Под герпетической инфекцией понимают хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, этиологическим агентом которого является вирус простого герпеса (ВПГ). В настоящее время описано более 100 представителей семейства герпесвирусов, из которых 8 являются патогенными для человека: вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-I), вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-II), вирус ветряной оспы, опоясывающего герпеса (Varicella zoster), цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса 6-го типа, вирус герпеса 7-го типа, вирус герпеса 8-го типа/вирус саркомы Капоши.

Отличительным свойством представителей этого семейства является способность вызывать хроническую латентную инфекцию, т.е. способность к длительному (пожизненному) персистенции с последующей периодической реактивацией.

В большинстве наблюдений инфекционным агентом при орофациальном (лабиальном) герпесе является ВПГ-I, а при генитальном герпесе — ВПГ-II, однако, как показывает мировая практика, до 30% случаев генитального герпеса вызывается

ВПГ-I, что объясняется как бытовым, так и орально-генитальным путем заражения.

Генитальный герпес является наиболее распространенным эрозивно-язвенным заболеванием мочеполовой системы. Сероэпидемиологические исследования, проведенные во многих странах мира, указывают на повсеместное распространение генитальной герпетической инфекции. Ежегодный прирост заболеваемости генитальным герпесом достигает 10%, при этом частота инфицирования вновь приобретенным ВПГ II типа составляет 5,1 на 100 человек в год [1, 2].

Основными факторами риска инфицирования ВПГ-II являются женский пол (распространенность ВПГ-II выше среди женщин по сравнению с мужчинами), большое количество половых партнеров, ранний возраст сексуального дебюта, контакты с работниками коммерческого секса или принадлежность к ним, инфицирование другими ИППП и другие.

В Российской Федерации показатели заболеваемости генитальным герпесом на протяжении последних лет остаются на стабильном уровне с периодической незначительной тенденцией к его повышению. Так, в 2006 году было зарегистрировано 23,7 случая на 100 000 населения, в 2007 году — 22,1, в 2008 году — 23,0 случая на 100 000

населения. Однако эти показатели официальной статистики не отражают реальной картины заболеваемости, т. к. у большинства инфицированных людей заболевание остается нераспознанным ввиду частых субклинических и атипичных форм.

Согласно существующей международной классификации различают первичную и рецидивирующую герпетическую инфекцию. Последняя в свою очередь подразделяется на типичную и атипичную клинические формы и бессимптомное выделение вируса. Известно, что инфицирование вирусом простого герпеса может происходить как при наличии клинической симптоматики герпетической инфекции у человека, являющегося источником заболевания, так и при ее отсутствии в период выделения вируса, что имеет важное эпидемиологическое значение.

Многообразие клинических проявлений простого герпеса, повсеместное распространение вируса, пожизненная персистенция ВПГ в организме инфицированных нередко затрудняют диагностику и лечение этого заболевания. В связи с этим герпетическая инфекция относится к числу тех заболеваний, при которых невозможно достичь эрадикации возбудителя и полного излечения пациента.

Рецидивирующая инфекция диагностируется у пациентов, имеющих одновременно симптомы герпеса и антитела к реактивированному типу вируса. Факторами риска активации герпетической инфекции, как правило, являются снижение иммунологической реактивности организма в связи с эмоциональным и/или физическим стрессом, тяжелыми интеркуррентными заболеваниями, алиментарными нарушениями (протеиновой депривацией алиментарного генеза, голоданием, избыточным употреблением алкогольных напитков), нахождением в условиях резких колебаний температуры воздуха и/или воды, резкой сменой климатических поясов, медицинскими манипуляциями (абортами и гинекологическими инструментальными вмешательствами) и другие.

С эпидемиологической точки зрения важное значение имеет атипичная форма герпеса, которая может быть представлена отечным, зудящим, геморрагическим, язвенно-некротическим вариантами. У пациентов, получавших ранее противовирусное лечение или проводивших вакцинотерапию, нередко наблюдается abortивная форма заболевания (эритематозная, папулезная, пруригоневротическая), при которой отсутствуют типичные для герпеса везикулезные элементы.

На сегодняшний день основными задачами терапии герпетической инфекции являются уменьшение клинических проявлений инфекции, сокращение срока полного заживления поражений, уменьшение продолжительности и выраженности выделения вируса в местах поражения, снижение

частоты и уменьшение тяжести рецидивов, предупреждение передачи инфекции половому партнеру или новорожденному, психологическая поддержка пациента.

Основным направлением в лечении генитального герпеса является применение высокоспецифичных противовирусных препаратов — ациклических нуклеозидов, которые блокируют репликацию ВПГ. Исследования эффективности противовирусных препаратов, проведенные на основании принципов доказательной медицины, продемонстрировали достоверное супрессивное воздействие на ВПГ ацикловира, валацикловира и фамцикловира [3,4].

В настоящее время существует несколько подходов к системной противовирусной терапии герпетической инфекции:

- лечение первичного эпизода инфекции;
- эпизодическая противовирусная терапия (лечение каждого очередного рецидива);
- профилактическая (супрессивная) терапия, когда пациент получает непрерывное лечение на протяжении определенного времени для предупреждения репликации вируса и развития рецидива.

Факторами, влияющими на выбор стратегии ведения пациентов с рецидивирующим герпесом, являются влияние болезни на качество жизни, психосоциальные и психосексуальные расстройства пациента, частота и тяжесть рецидивов и выраженность продромальных явлений. Согласно принятой в мире практике эпизодическая терапия проводится аналогами нуклеозидов в момент обострения герпетической инфекции, если за год у пациента отмечается не более шести рецидивов заболевания.

В эпоху резистентности возбудителей инфекционных заболеваний к лекарственным препаратам появились и данные о неэффективности применения ацикловира у больных с нарушенным иммунитетом (ВИЧ-инфицированных, с тяжелыми интеркуррентными заболеваниями и др.), а также были зарегистрированы сообщения о резистентности ВПГ к ацикловиру у больных с нормальным иммунитетом. При этом согласно результатам современных исследований было установлено, что фамцикловир (Фамвир) эффективен в 83,3% случаев при лечении пациентов с генитальным герпесом, вызванным ацикловир-резистентными штаммами ВПГ [5,6]. Также преимуществами этого препарата по сравнению с другими ациклическими нуклеозидами являются высокая биодоступность (77%), высокая стабильность в фосфорилированной форме и наибольший период полужизни в пораженных вирусом клетках, который при инфицировании ВПГ II типа составляет 20 часов.

Согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям по ведению пациентов

с герпетической инфекцией проведение эпизодической терапии при рецидивирующей форме герпетической инфекции рекомендуется по одной из следующих схем [7]:

- ацикловир 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 5 дней;
- ацикловир 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5 дней;
- валацикловир 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней;
- фамцикловир 125 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней.
- Результаты собственных исследований и их обсуждение.

На базе ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий» было проведено исследование, целью которого явилось изучение эффективности, безопасности и переносимости препарата «Фамвир», применяемого у больных лабиальным и генитальным герпесом.

В исследование было включено 28 пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией в возрасте от 18 до 45 лет, которые были разделены на 2 группы согласно установленному диагнозу: 1-я группа (пациенты с рецидивирующим лабиальным герпесом) — 14 пациентов и 2-я группа (пациенты с рецидивирующим генитальным герпесом) — 14 пациентов.

Основными критериями включения в исследование являлись:

- возраст пациентов от 18 до 50 лет;
- диагноз герпетической инфекции поставлен впервые не менее чем за год до включения в исследование и подтвержден медицинской документацией;
- наличие не менее 4 рецидивов герпетической инфекции в течение последнего года до включения в исследование;
- наличие текущего обострения герпетической инфекции;
- диагноз герпетической инфекции подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- отрицательный тест на беременность у женщин;
- наличие письменного информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

Перед включением пациентов в исследование проводилось изучение анамнеза (демографических данных, сведений о сопутствующих заболеваниях и о сопутствующей терапии), оценка общих показателей (ЧСС, АД, температура тела), физикальное обследование (осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек, наружный осмотр аногенитальной области, гинекологическое исследование с помощью зеркал Куско), проведение теста на беременность, получение клинического материала для лабораторного подтверждения диагноза. Верификация диагноза осуществлялась на основании об-

наружения ДНК-вирусов простого герпеса I и/или II типа методом ПЦР.

На момент обращения за медицинской помощью длительность заболевания у пациентов составляла от 2 до 8 лет.

До назначения терапии нами проводилась оценка субъективных и объективных симптомов герпетической инфекции (боль, зуд, жжение, покалывание в области поражения и наличие везикулезных герпетических элементов).

Основными субъективными проявлениями заболевания у пациентов 1-й группы являлись: везикулезные высыпания в области красной каймы губ — у 14 (100%) пациентов, боль в области высыпаний — у 11 (78,6%), зуд и жжение в области высыпаний — у 12 (85,7%), покалывание в области высыпаний — у 11 (78,6%) пациентов.

Пациенты 2-й группы при обращении за медицинской помощью предъявляли жалобы на везикулезные высыпания в области наружных половых органов — 13 (92,9%) пациентов, боль в области наружных половых органов — 12 (85,7%), зуд и жжение в области наружных половых органов — 12 (85,7%), покалывание в области наружных половых органов — 11 (78,6%) пациентов (рисунок 1).

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию препаратом «Фамвир», который назначался пациентам 1-й группы однократно в дозе 1,5 г, пациентам 2-й группы — по 125 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Мониторинг клинической эффективности и безопасности препарата «Фамвир» проводился на 1-й, 5-й и 14-й день исследования. На визитах периода наблюдения проводилось физикальное обследование, включающее визуальное обследование кожных покровов и видимых слизистых оболочек, обследование наружных половых органов и определение признаков / симптомов по совокупности показателей, запись любых неблагоприятных явлений с момента последнего визита и изменений сопутствующей лекарственной терапии.

Динамика клинических симптомов у пациентов 1-й и 2-й групп отражена на рисунках 2 и 3.

Согласно полученным данным у трети пациентов как 1-й, так и 2-й группы уже через 1 день после приема препарата «Фамвир» был достигнут клинический эффект, выражавшийся в исчезновении субъективных симптомов герпетической инфекции: боли, зуда и жжения в области высыпаний. Отсутствие везикулезных элементов было выявлено у 28,6% пациентов 1-й группы и у 21,4% пациентов 2-й группы.

На 5-й день после начала терапии симптомы герпетической инфекции сохранялись у 2 (14,3%) пациентов 1-й группы и у 4 (28,6%) пациентов 2-й группы, при этом больные отмечали снижение интенсивности субъективных проявлений заболевания.

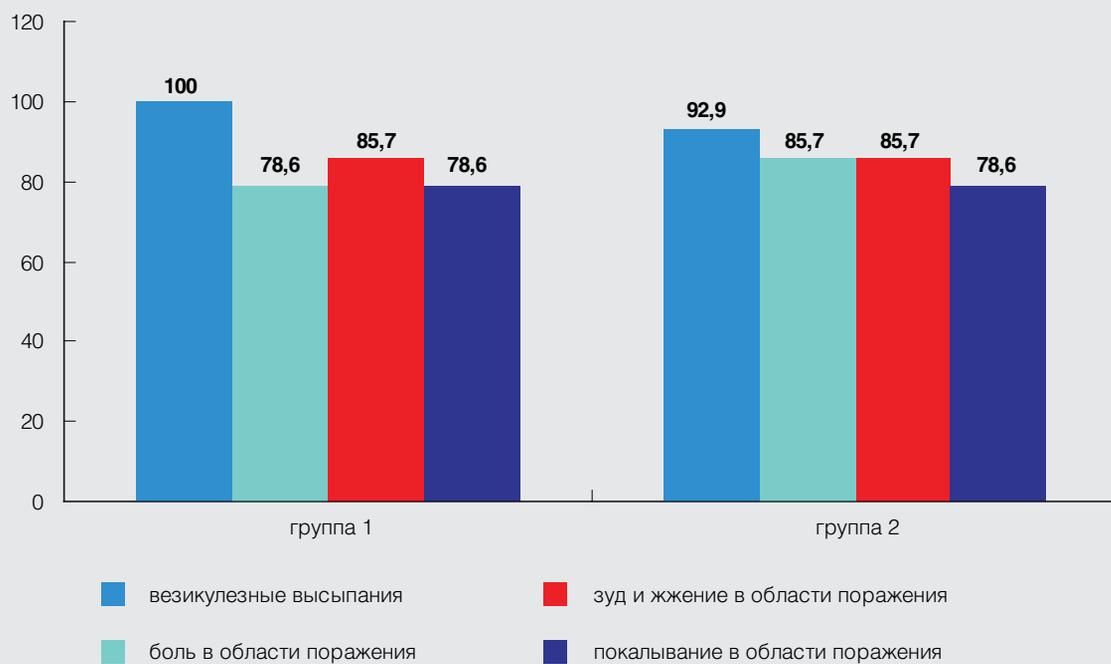


Рис. 1. Клинические проявления герпетической инфекции у обследованных пациентов (%)

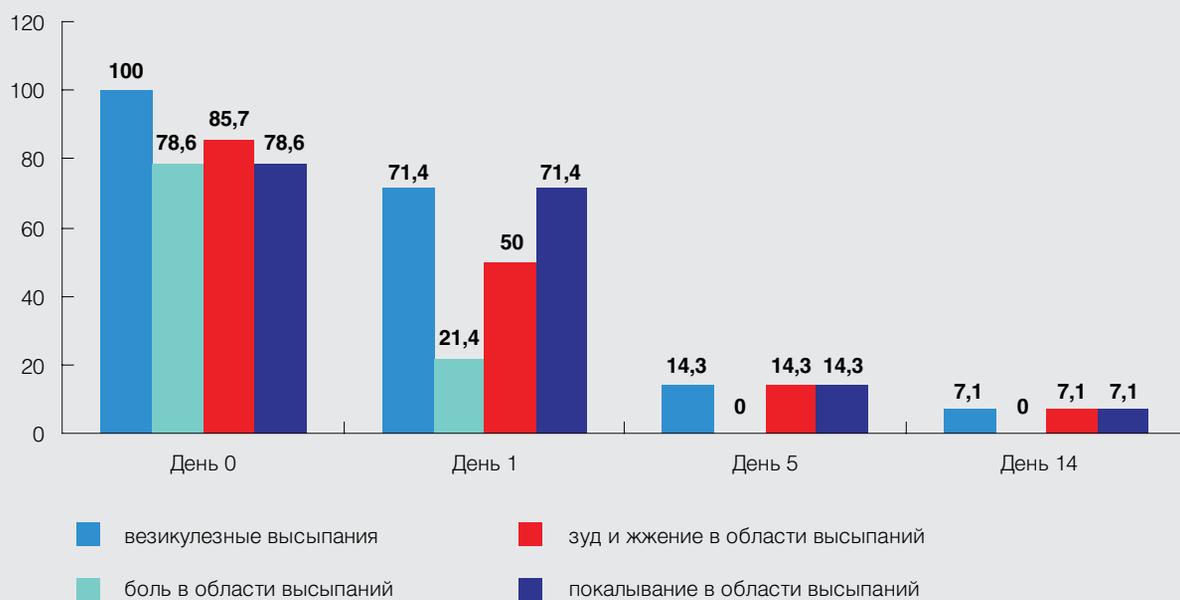


Рис. 2. Динамика клинических симптомов у пациентов 1 группы (%)

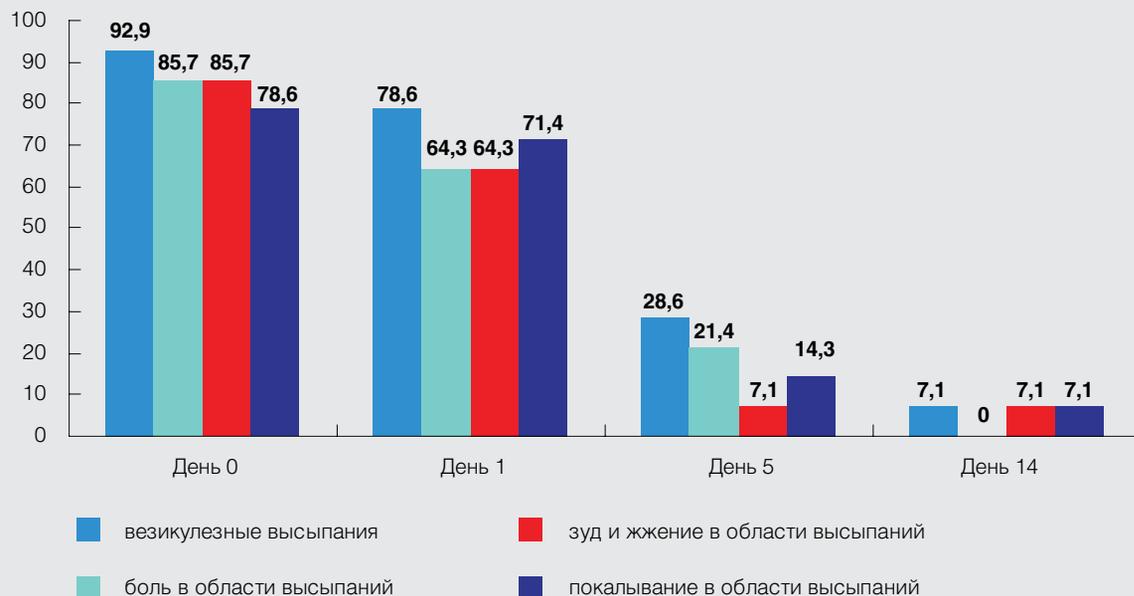


Рис. 3. Динамика клинических симптомов у пациентов 2 группы (%)

На 14-й день наблюдения клиническая эффективность терапии была достигнута у 92,9% пациентов как 1-й, так и 2-й группы. У 1 пациента группы 1 и у 1 пациента группы 2 был отмечен рецидив заболевания.

При мониторинге показателей жизненных функций клинически значимых отклонений не было выявлено ни у одного из обследованных. У 1 (7,1%) пациента 2-й группы были зарегистрированы нежелательные лекарственные явления в виде тошноты, которые самопроизвольно разрешились в течение 1 дня после приема препарата.

Комплаентность проведенной терапии была зарегистрирована в 100% наблюдений.

Выводы

В процессе исследования препарат «Фамвир» показал выраженную эффективность и безопасность в терапии герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса как I, так и II типа. Клиническая эффективность применения препарата составила 92,9%.

Литература

1. Thompson C. Genital herpes simplex typing in genitourinary medicine:1995–1999. *Int J STD AIDS* 2000;11:501–2.
2. Malkin J-E. Epidemiology of genital herpes simplex infection in developed countries. *Herpes* 2004;11(Suppl 1):2–23A.
3. Wald A, Benedetti J, Davis G, et al. A randomized, double-blind, comparative trial comparing high-and standard-dose oral acyclovir for first-episode genital herpes infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38:174.
4. Perry CM, Wagstaff AJ. Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1995; 50:396.
5. Sacks S.L., Bebault G.M, Rennie B.A et al. Virus Specified Phosphorylation of Penciclovir (PCV) in a Human Schwannoma Continuous Cell Line (SW) Infected With Varicella Zoster Virus (VZV). In proceedings of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC: American Society for Microbiology, H55, P. 205.
6. Bebault G.M., Wall R.A., Rennie B.A., Smyrnis E.M., Sacks S.L. Qualitative and Quantitative Differences between Intracellular Penciclovir (PCV) Triphosphate (PCVTP) and Acyclovir (ACV) Triphosphate (ACVTP) in a Human Schwannoma Cell Line (SW) Infected With Varicella Zoster Virus (VZV). *Antiviral Research.* Volume 26, Issue 3, P. 338, March, 1995.
7. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем./ под ред. Keith Radcliffe. Москва, Медицинская литература. 2004 г. Стр. 106–107.

ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЙ БАЛАНОПОСТИТ В СОЧЕТАНИИ С ГОНОРЕЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

В.М. ДЕНИСОВА, М.М. ВАСИЛЬЕВ

Erosive and ulcerative balanoposthitis in a combination with the gonorrheal infection

V.M. DENISOVA, M.M. VASILYEV

Об авторах:

В.М. Денисова — ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, аспирант

М.М. Васильев — ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н., профессор

Описан случай эрозивно-язвенного баланопостита в сочетании с гонорейной инфекцией. Представлены методы дифференциальной диагностики эрозивно-язвенных поражений гениталий различной этиологии.

Ключевые слова: эрозивно-язвенный баланопостит, гонорея.

This article describes a case of erosive and ulcerative balanoposthitis in a combination with the gonorrheal infection. Methods of differential diagnostics for diagnosing erosive and ulcerative affections of genitals at different etiological factors have been presented.

Key words: erosive and ulcerative balanoposthitis, gonorrhoea.

Известно, что в развитых странах наиболее частой причиной эрозивно-язвенных поражений половых органов является вирус простого герпеса, на долю которого по различным данным приходится от 40 до 51% случаев [3, 5]. Эрозивно-язвенные поражения встречаются при инфекциях, передаваемых половым путем, таких как сифилис, гонорея, трихомониаз, венерическая лимфогранулема, донованоз, а также при инфекциях бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, при туберкулезе, дифтерии, стрептококковых и стафилококковых пиодермиях, инфекции, вызванной вирусом Эпштейн-Барр [3, 4, 5].

Поражения кожи и слизистых оболочек при специфических инфекциях обладают рядом характерных признаков, которые нужно учитывать при дифференциальной диагностике. Эрозии или язвы, развивающиеся как следствие острого воспалительного процесса на слизистой оболочке полости рта в виде эрозивно-язвенного стоматита, на коже и слизистых половых органов у мужчин и женщин в виде эрозивного вульвита, баланита или баланопостита, а также эрозии травматического происхождения отличаются от твердого шанкра своим острым течением, наличием воспалительных явлений (отек, гиперемия) в окружности этих эрозий, отсутстви-

ем характерного для твердого шанкра уплотнения, и в ряде случаев болезненностью [4, 7, 8].

Важным признаком первичной сифиломы является сопутствующий бубон, который отсутствует при простых эрозиях. При сифилисе характерным является увеличение регионарных лимфатических узлов и они, как правило, болезненны и мало подвижны [7].

При пузырьковом лишае (herpes simplex, herpes progonitalis) формированию эрозии предшествует появление пузырьков — элементов, которые никогда не возникают в процессе развития твердого шанкра. Пузырьки эти эфемерны и быстро превращаются в эрозии [1, 3]. Располагаются они тесной группой на отечном и гиперемированном основании, сливаются между собой и быстро лопаются, образуя сплошную эрозивную поверхность с характерными полициклическими краями. Уплотнение в основании эрозий не отмечается, что является важным дифференциально-диагностическим отличием от твердого шанкра. Герпетические эрозии характеризуются быстрым возникновением и быстрой эпителизацией [1, 2, 3, 7].

Язва при плоскоклеточном раке расположена более глубоко, чем первичная сифилома, болезненная, края ее отличаются очень плотной консистенцией, приподняты и выворочены. Дно язвы легко кровоточит. Течение заболевания — длительное. Регионарные лимфатические узлы вовлекаются в процесс значительно позднее, чем при сифилисе, консистенция их более плотная. Язва при раке чаще диа-

гностируется у лиц пожилого возраста, а первичная сифилома — у молодых [4, 7, 8].

Высыпания при базально-клеточном раке резко отличаются от плоскоклеточного, как по своей клинической картине, так и по течению. Базально-клеточный рак в большинстве случаев развивается на лице, верхней губе, щеке, на носу. Первичным элементом бывает небольшая папула, затем под влиянием внешних травм она превращается в язву, покрытую струпом с примесью крови, от чего корка приобретает красновато-бурый цвет. В толще язвы прощупывается уплотнение обычно пластинчатого характера, края язвы состоят из мелких, еще не распавшихся узелков белесоватого «перламутрового» цвета, напоминающего цвет жемчуга. Дно язвы покрыто бледными вялыми грануляциями, отделяемое скудное, часто с примесью крови, но язва редко встречается без покрывающей корки. Течение базально-клеточного рака крайне медленное, процесс тянется многие годы, без склонности к метастазам [7].

При трихомонадной инфекции в отдельных случаях могут возникать поражения кожи и слизистых оболочек половых органов. Размеры трихомонадной язвы колеблются от 1 до 1,5 см, обычно неправильных округлых очертаний. Консистенция — мягкая, дно язвы красного цвета, с ровными неподрытыми краями, покрыто слизисто-гнойным налетом, легко снимающимся при легком прикосновении. В окружности язвы — слабовыраженная отечность. Субъективно больные отмечают небольшую болезненность, которая постепенно исчезает. Паховые лимфатические узлы увеличены, безболезненны [5, 7].

Язва при гонококковой инфекции в практической работе врача встречается в настоящее время очень редко. Клиническая картина гонококковых язв может варьировать в довольно широких пределах. Они могут напоминать мягкий шанкр, так как имеют неровные края, дно с гнойным налетом и характеризуются множественностью и болезненностью. Иногда они бывают похожи на первичную сифилому, имея ровные края, чистое и плоское дно. В редких случаях гонококковые поражения кожи могут встречаться в виде изъязвившихся фолликулитов [4, 7].

В классическом варианте сифилитическая эрозия бывает овальной или округлой формы, правильных очертаний, с четкими краями и блюдцеобразно углубленным дном. Дно эрозии чистое, отделяемое скудное, серозное. В случае присоединения вторичной инфекции отделяемое может стать более обильным, серозно-гнойным. Определяющим симптомом является плотный инфильтрат в основании язвы [4, 5, 7].

При венерической лимфогранулёме возникают единичные или множественные подкожные болезненные пузырьки или папулы размером от 3 до 4 см. В дальнейшем происходит увеличение элементов

и формируются болезненные язвы с чистым, рыхлым дном и подрытыми краями. В случаях аутоинфицирования, повреждения возникают на соприкасающихся кожных покровах, образуя так называемые «целующиеся язвы». К наиболее распространенным клиническим формам относятся язвенно-вегетирующая и язвенно-гранулематозная форма. Они характеризуются наличием мягких красных узелков или бляшек, которые затем некротизируются, формируя обширные язвы, покрытые ярко-красными, рыхлыми, легко кровоточащими грануляциями. К более редким формам относятся: гипертрофическая (бородавчатая) форма, характеризующаяся большим количеством сухой вегетирующей массы, напоминающей слившиеся кондиломы. Некротическая форма представляет собой обширный и быстрый некроз ткани с образованием серого экссудата с неприятным запахом. Склеротическая форма встречается наиболее редко, характеризуется появлением сухих, некровоточащих язв, сливающихся в бляшки.

При донованозе вначале появляется узелок красного цвета, величиной с горошину. Затем он изъязвляется, образуя безболезненную язву красного цвета с бархатистой поверхностью. Края язвы слегка приподнятые, неровные, площадь изъязвления постепенно увеличивается в размерах [4, 5, 6].

При поражении кожи вирусом Эпштейн-Барр могут возникать эрозии и язвы. В начале появляются мелкие пузырьки обычно округлых очертаний диаметром от 1 до 3—4 мм, наполненные серозным, прозрачным содержимым. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнеет, они вскрываются и образуют эрозии с мелкофестончатыми очертаниями [4, 5]. Через 3—5 дней на месте спавшихся пузырьков и эрозий образуются медово-желтые рыхлые корочки, после отпадения которых происходит эпителизация.

Грибковая инфекция кожи характеризуется многообразными проявлениями. При кандидозе кожных складок сначала появляются везикулы, которые вскрываются с образованием эрозий. Рост и слияние эрозий приводит к появлению четко очерченных эрозированных очагов с фестончатыми краями. По периферии очагов присутствуют мелкие пустулы (дочерние высыпания). Локализуются очаги чаще в складках кожи под молочными железами, в подмышечных впадинах, в межъягодичных и паховых складках, в промежности. При кандидозе половых органов у мужчин возникает баланопостит, который характеризуется образованием везикул и эрозий на головке полового члена и внутреннем листке крайней плоти. У женщин при кандидозном вульвите наблюдаются пятнисто-папулезные высыпания, диффузная эритема, отек, образование везикул и эрозий и легко удаляемого творожистого налета на стенках влагалища [8].

При туберкулезном процессе язвы локализуются в ротовой полости и желудке, они могут скрываться в виде небольших трещин в складках слизистой оболочки. Обширные изъязвления сопровождаются отеками и высыпанием милиарных серовато-желтых узелков [8]. Дно язвы чаще представляет собой кровоточащую поверхность, усеянную мелкими, зернистыми грануляциями. Края язвы неровные, чаще мягкие, но могут быть и плотноватыми. При заживлении на месте язв формируются рубцы [8].

До недавнего времени дифтерия кожи являлась проблемой населения, проживающего главным образом в тропических странах. Чаще очаги появляются на коже конечностей, однако они могут локализоваться на любом участке тела, в том числе и в перианальной области. Очаги на коже выглядят как округлые, глубокие, «штампованные» язвы диаметром 0,5 см и более. На ранних стадиях язва покрыта серовато-желтой или серовато-коричневой пленкой, которая легко снимается, обнажая чистое кровоточащее дно, которое быстро высыхает и покрывается тонкой, темно-коричневой или черного цвета, плотно прилегающей пленкой. В случаях, когда лечение не назначено вовремя, через 1—3 недели после инфицирования пленка спонтанно отделяется. В разгаре процесса края язвы выглядят слегка подрытыми, розовыми, подвернутыми, с четкой границей. В странах умеренного климата из-за недостаточной специфичности клинической картины диагностика дифтерии кожи затруднена [4, 8].

При стрептококковой пиодермии первичным морфологическим элементом является фликтена — пузырь с вялой тонкой покрывкой и серозным содержимым, которое быстро становится серозно-гнойным, затем гнойным. Фликтена находится в пределах эпидермиса и ей свойственен периферический рост, и если дно её не некротизируется, как это бывает при трансформации в эктому, то образующаяся эрозия быстро эпителизируется; в дальнейшем остается временная гиперпигментация [7, 8].

В качестве примера эрозивно-язвенных поражений гениталий бактериальной этиологии представим наше клиническое наблюдение. В консультативно-диагностический центр ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» обратился пациент 25 лет, военнослужащий, женат, имеет 1 ребенка. В анамнезе несколько дней тому назад был случайный половой контакт с малознакомой женщиной. Через 5 дней после контакта пациент почувствовал жжение, боли при мочеиспускании, обильные гнойные выделения из уретры, болезненность кожи головки полового члена и крайней плоти. Затем образовалась язва на дорсальной поверхности головки полового члена ближе к заголовочной борозде. При осмотре на головке полового члена на фоне разли-

той гиперемии имелась язва диаметром от 1 до 2 см вытянутых округлых очертаний, с краями слегка возвышающимися над поверхностью, гладким дном, покрытым гнойным налетом. При пальпации определялась болезненность. Паховые лимфатические узлы были не изменены. При тщательном сборе анамнеза выяснено, что пациент практиковал орогенитальный контакт.

Для исключения сифилиса проведено серологическое обследование с использованием РПГА; РПР; ИФА. В качестве тест-систем использовались:

1) «Люис РПГА тест» (Москва, Россия). Диагностикум для определения антител к *Treponema pallidum* в сыворотке крови человека при диагностике сифилиса.

2) Syphilis RPR card Test (Ardmare, Diamond Road).

3) RPR 100 NEWMARKET Lab.

Для выявления хламидийной, уреоплазменной, микоплазменной инфекций, а также герпеса применяли ДНК-диагностику с использованием тест-систем производства «Литех» и «Интерлабсервис».

Для исключения гонореи использовали бактериоскопический (окраска по Грамму) и бактериологический (с использованием питательной среды для выделения гонококка «GC Agar Base») методы исследования.

Трихомоназ исключали на основании отрицательных результатов бактериоскопического метода (окраска метиленовым синим) и посева (среда Trichosel Broth).

Отделяемое с поверхности язвы засеивали на специальные питательные среды для выращивания аэробов и анаэробов (среды Columbia кровяной агар и Enterococcosel Agar/Manild Sald.).

При серологическом обследовании сифилитической инфекции не выявлено. По результатам бактериологического исследования в посевах отделяемого из мочеиспускательного канала найдена *Neisseria gonorrhoeae*. При посеве материала с поверхности язвы получен рост *E. Coli*, *Enterococcus Faecalis*, *Proteus spp.*

На основании данных бактериологического исследования установлен диагноз: Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез. Передний уретрит. Язвенно-эрозивный баланопостит.

Назначено лечение гонореи цефтриаксоном в дозе 250 мг внутримышечно однократно (в соответствии с методическим письмом «Диагностика и лечение гонококковой инфекции», Москва 2005 г.). Для местной терапии использовали ванночки с 0,05% раствором хлоргексидина глюконата, на поверхность язвы наносили 2 % линкомициновую мазь. После окончания курса лечения констатировано полное выздоровление больного.

Многообразие этиологических факторов, приводящих к развитию эрозивно-язвенных поражений

гениталий, вызывает сложности при дифференциальной диагностике этих заболеваний в повседневной клинической практике. По данным ряда авторов, ошибки в диагностике встречаются в 25—46% случаев эрозивно-язвенных поражений половых органов. Высока частота ложноположительной диагностики герпес-вирусной инфекции при эрозивно-язвенных поражениях гениталий другой этиологии.

В заключение стоит отметить, что при дифференциальной диагностике эрозивно-язвенных поражений половых органов необходимо учитывать множество этиологических факторов этих заболеваний, помимо сифилиса и вируса простого герпеса. Алгоритмы обследования пациентов с эрозивно-язвенными поражениями половых органов, включающие сочетания различных диагностических методов, повышают качество диагностики и снижают число ошибок, а также позволяют проводить эффективное этиотропное лечение этих заболеваний.

Литература

1. Дмитриев Г.А. Инфекции, передаваемые половым путем. Качество лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем // *Consilium Medicum* Том 07, № 3, 2005. С. 197—200.
2. Исаков В.А., Сафронова М.М. Клиника и лечение генитального герпеса // Спб, 1997, 30 с.
3. Brown T.J., Yen-Moore A., Tyring S.K. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. // *J Am Acad Dermatol.* 1999 Oct. Vol. 41, № 4. P. 511—32.
4. Fatahzadeh M, Schwartz R. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. // *J Am Acad Dermatol.* 2007. Vol. 57, № 5. P. 737—63.
5. Halioua B., Malkin J.E. Epidemiology of genital herpes — recent advances. // *Eur J. Dermatol.* 1999 Apr-May. Vol. 9, № 3. P. 177—84.
6. Wilkey J.E., Fethers K.A., Latif A.S., Kaldor J.M. Genital ulcer disease in central Australia: predictors of testing and outcomes. // *Sex Health.* 2006 May. Vol. 3, № 2. P. 119—22.
7. Аствацатуров К.Р. Сифилис его диагностика и лечение // *Медгиз* 1956. С. 61—71.
8. Цыркунов Л.П. Кожные симптомы в диагностике соматогенных заболеваний // Москва 2001. С. 93—95, 338—343.

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СКРИНИНГ БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУПП «ПОВЫШЕННОГО ОНКОРИСКА»

А.В. РЕЗАЙКИН, А.Р. ЗУБАРЕВ

Ultrasonic screening of patients with urogenital infections for forming groups with an increased oncological risk

A.V. REZAIKIN, A.R. ZUBAREV

Об авторах:

А.В. Резайкин — заведующий отделением ультразвуковой диагностики ГУ «Городская поликлиника № 220 Департамента здравоохранения г. Москвы, к.м.н.

А.Р. Зубарев — кафедра ультразвуковой диагностики Факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, г. Москва

Обследованы 350 мужчин в возрасте от 45 до 68 лет с воспалительными заболеваниями органов малого таза, возникшими на фоне урогенитальных инфекций, с гиперплазией предстательной железы и уровнем простатического специфического антигена в периферической крови 4,2—7,5 нг/мл. Показано, что ультразвуковой скрининг позволяет выявлять группу «повышенного онкориска» среди мужчин старше 40 лет и избежать развития запущенных форм неопластических процессов в предстательной железе на первом этапе амбулаторно-поликлинического обследования населения.

Ключевые слова: урогенитальные инфекции, хронический простатит, простатический специфический антиген, ультразвуковые признаки «повышенного онкориска».

There was a study of 350 men aged 45-68 and suffering from inflammatory diseases of small pelvis organs developed against the background of urogenital infections and at the presence of hyperplastic prostate and prostatic specific antigen in peripheral blood at the level from 4.2 ng/ml to 7.5 ng/ml. It was shown that ultrasound screening makes it possible to form groups with an increased oncological risk comprising men older than 40 to avoid advanced neoplastic processes in the prostate at the first stage of outpatient and polyclinic examination of the population.

Key words: ?urogenital infections, chronic prostatitis, prostatic specific antigen, ultrasound signs of an increased oncological risk.

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют, что возбудители негонококковых уретритов (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum* *Mycoplasma hominis*) являются частой причиной возникновения хронических простатитов. Инфекционная теория их происхождения предполагает развитие заболевания вследствие внедрения микроорганизмов (вышперечисленных и других) в ткань предстательной железы [4, 5].

По конгестивной теории возникновения воспалительного процесса в предстательной железе первичным и являются нарушения гемодинамики в области мочевого венозного сплетения и дренирования ацинусов в силу анатомических особенностей сосудистой системы и предрасполагающих внешних факторов. При этом микроорганизмы реализуются в условиях нарушения гемо-

динамики, что подтверждается экспериментальными данными [1, 3].

Таким образом, целесообразность исследования характеристик венозного коллектора малого таза у больных с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов, обусловленными урогенитальными инфекциями, очевидна.

Ранее нами было показано, что клинико-ультразвуковая оценка венозного кровообращения в простатическом сплетении при инфекционно-воспалительных заболеваниях позволяет выявить три патологических типа кровотока [2]. Известно, что заболеваемость хроническими простатитами увеличивается с возрастом, а такие больные могут являться группой «повышенного онкориска».

Целью исследования явилось изучение возможности использования измененных характеристик доплеровского спектра венозного оттока в простатическом венозном сплетении у больных с инфекционно-воспалительными процессами в органах малого таза для формирования группы «повышенного онкориска».

Материалы и методы

Обследованы 350 мужчин в возрасте от 45 до 68 лет (средний возраст 65,8 года) с воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне урогенитальных инфекций, наличием гиперплазии предстательной железы и с разным уровнем простатического специфического антигена (ПСА) в периферической крови.

В контрольную группу вошли 40 мужчин в возрасте от 55 до 65 лет с хроническим простатитом, наличием различной степени выраженности гиперплазией, уровнем ПСА до 2 нг/мл и отсутствием «подозрительных участков» при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ). При этом кровоток в простатическом венозном сплетении характеризовался монофазностью и четкой взаимосвязью с актом дыхания, что соответствовало спектральным характеристикам кровотока в простатическом венозном сплетении у практически здоровых мужчин [2].

Всем больным было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, включавшее изучение жалоб и анамнеза, физикальное обследование, в том числе пальцевое ректальное обследование, лабораторное исследование крови с определением уровня ПСА, анализ мочи, ультразвуковые исследования с включением трансректальной доплерографии.

У 148 (42,3%) мужчин в анамнезе были хламидиоз, уреа-, микоплазмозы, остальные — отрицали ранее перенесенные инфекции.

Трансректальное доплеровское исследование предусматривало трансректальную ультрасонографию кровотока в венах простатического сплетения, цветное доплеровское картирование, регистрацию и анализ характеристик кровотока в режиме спектрального доплера.

ТРУЗИ выполнялось по общепринятой методике в положении больного на левом боку.

Исследование проводили на ультразвуковых сканерах Voluson 730 Expert, Voluson 730 PRO, HDI 3500 с применением эндокавитального датчика 7—9 МГц.

Результаты и обсуждение

При исследовании венозного простатического сплетения у пациентов с различным уровнем ПСА было выявлено отклонение доплеровского спектра венозного оттока, характеризующееся наличием «псевдопиков» и отсутствием взаимосвязи с актом дыхания (атипичный тип), а также наличием «псевдопиков» с нечетко выраженной связью с актом дыхания (переходный тип, см. рисунок а, б). Аналогичные изменения были выявлены при активном инфекционно-воспалительном процессе органов малого таза у мужчин и при его стихании [2]. Кроме того, установлен тип кровотока, не выявляемый при инфекционно-воспалительных процессах органов малого таза у мужчин и характеризующийся отсутствием «псевдопиков» (выраженно-атипичный тип) и взаимосвязи с актом дыхания (см. рисунок в).

Результаты исследования уровня ПСА в циркулирующей крови показали, что у 212 (60,6%) пациентов он варьировал от 4,2 до 4,6 нг/мл, у 108 (30,8%) — от 4,8 до 6,5 нг/мл, у 30 (8,6%) — от 6,8 до 7,5 нг/мл.

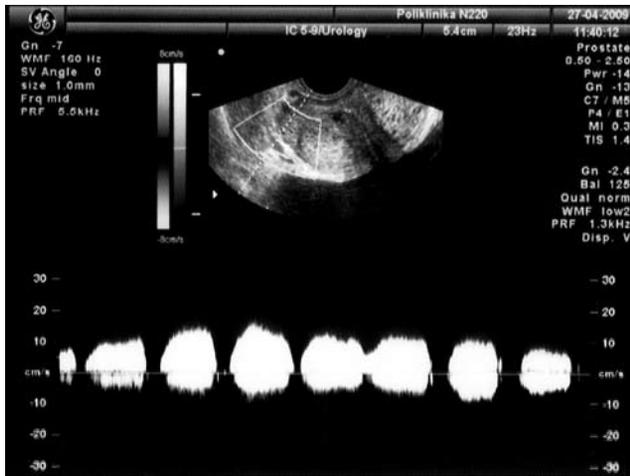
В таблице приведены показатели ПСА, отклонения параметров спектра венозного оттока в простатическом сплетении, полученные методами ТРУЗИ и дуплексного сканирования. Как видно, измененный доплеровский спектр венозного оттока выявлен у всех обследованных мужчин, при этом переходный тип определялся у 212 (60,6%), атипичный — у 108 (30,8%), выраженно-атипичный — у 30 (8,6%). Серозкальные признаки возможного злокачественного новообразования установлены у 88 (25,1%) пациентов.

У 108 пациентов с уровнем ПСА от 4,8 до 6,5 нг/мл и атипичным спектром кровотока, а также у 58 пациентов с серозкальными признаками возможного неопластического процесса была проведена биопсия предстательной железы. У 14 (24,1 %) из них при первом же исследовании были выявлены атипичные клетки во взятом материале, у 44 — они не обнаружены.

У 30 пациентов с уровнем ПСА от 6,8 до 7,5 нг/мл с выраженно-атипичным типом кровотока также

Показатели ПСА и ультразвуковые параметры у обследованных мужчин

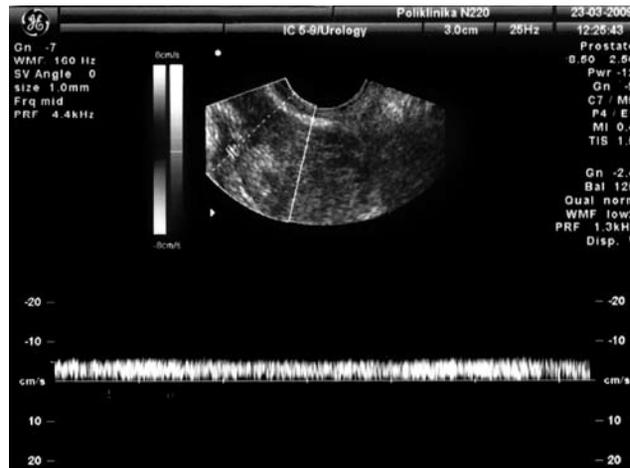
Уровень ПСА (общий), нг/мл	Доплеровский спектр венозного оттока	Серозкальные признаки возможного злокачественного новообразования в предстательной железе (ТРУЗИ)
4,2—4,6 (n=212)	Переходный тип	Не выявлены
4,8—6,5 (n=108)	Атипичный тип	У 58 пациентов — в периферической зоне и на границе выявлены гипоехогенные образования без четких границ
6,8—7,5 (n=30)	Выраженно-атипичный тип	У всех 30 пациентов выявлены гипоехогенные образования в периферической зоне и на границе зон



а



б



в

Рис. Ультразвуковые сканограммы предстательной железы (ТРУЗИ).

а — ТРУЗИ: предстательная железа асимметрично-округлой формы, контур ровный, четкий, незначительно выступает в просвет мочевого пузыря, размеры 48x36x40 мм, объем 30 мл, структурность нарушена узловой гиперплазией переходных зон, фиброзными изменениями в периуретральной зоне. На границе зон справа видны гипозоногенные округлые образования диаметром 8 мм, которые не нарушают ровность и четкость собственной капсулы. Везикулы симметричны, не расширены. Дуплексное сканирование: простатическое венозное сплетение расширено до 3 мм, вены проходимы, определяется выраженная «псевдопульсация», отсутствует взаимосвязь с актом дыхания (соответствует атипичной реакции кровотока);

б — предстательная железа симметричной округлой формы, контур ровный, четкий, не выступает в просвет мочевого пузыря, размеры 43x36x38 мм, объем 31 мл, внутрижелезистая дифференциация нарушена начальной гиперплазией переходных зон без узлообразования, зоны утолщены до 5 мм, в проекции железистых зон — застойно-воспалительные изменения собственного секрета, больше выраженные справа, с признаками частичного склерозирования железистой ткани (больше справа). В периферической зоне очаговых изменений нет. Везикулы симметричны, не расширены. Дуплексное сканирование: простатическое венозное сплетение расширено до 4 мм, вены проходимы, кровоток переходного типа (соответствует не выраженному воспалительному процессу);

в — предстательная железа симметричной округлой формы, с ровным, четким контуром, незначительно выступает в просвет мочевого пузыря, размеры 53x38x41 мм, объем 43 мл. Структурность нарушена узловой гиперплазией переходных зон, общим объемом 13 мл, фиброзными изменениями в периуретральной зоне, застойными явлениями собственного секрета. Периферическая зона однородная, без очаговых изменений. Справа на границе зон — относительно гипозоногенное образование диаметром 8 мм с нечетким контуром. Везикулы симметричны, не расширены. Дуплексное сканирование: простатическое венозное сплетение не расширено, вены проходимы, выраженно-атипичная реакция кровотока (венозный сброс — монофазный, без взаимодействия с актом дыхания).

была проведена биопсия предстательной железы. У всех больных данной группы при первом же исследовании были выявлены атипичные клетки во взятом материале.

Пациенты с отсутствием атипичных клеток в биопсийном материале, а также больные, не имевшие серошкальных признаков возможного неопластического процесса, составили группу «повышенного онкориска». Их наблюдали в динамике 1 раз в 3 мес: исследовали уровень ПСА, проводили пальцевое исследование предстательной железы, комплексную ультразвуковую диагностику.

Пациентов (212 человек) с переходным типом кровотока наблюдали не реже 1 раза в год. У 184 (86,8%) из них отмечалась нормализация спектральных характеристик кровотока в венозном простатическом сплетении, снижение уровня ПСА до 4,0 нг/мл и менее и отсутствие прогрессирования гиперплазии предстательной железы. Остальные 28 (13,2%) пациентов, у которых в процессе динамического наблюдения отмечалось повышение уровня ПСА относительно ранее выявленных показателей, и изменение параметров кровотока в венозном простатическом сплетении по атипичному типу, составили группу «повышенного онкориска». Эти больные наблюдались 1 раз в 3 мес., при выявлении серошкальных признаков неопластического процесса в предстательной железе, им проводили биопсию.

По данным литературы, ПСА не является специфическим маркером рака предстательной железы, что обуславливает одинаковые показатели маркера у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и начальными формами рака. Частота ложноположительных значений при доброкачественной гиперплазии предстательной железы при порогом уровне 4 нг/мл колеблется от 20 до 55%. В связи с этим определяют плотность ПСА, представляющую собой отношение концентрации общего ПСА к объему предстательной железы, выявляемому с помощью ТРУЗИ. Учитывая более высокие концентрации ПСА у больных раком по сравнению с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при одинаковом ее объеме, показатель плотности ПСА может быть использован для определения вероятности наличия аденокарциномы в нормальной по результатам пальцевого исследования железе при значениях ПСА 4—10 нг/мл и соответственно для принятия решения о проведении биопсии. Некоторые авторы полагают, что при нормальных результатах пальцевого исследования и плотности ПСА менее 0,15 нг/мл можно продолжать вести наблюдение за больным. Однако ряд

других исследователей считают данный параметр ненадежным, особенно с учетом возрастных колебаний уровня ПСА.

Точность диагностики рака предстательной железы при ректальном пальцевом исследовании составляет 30—50%. Об ограниченности метода при выявлении ранних форм заболевания говорит тот факт, что в 85% случаев локального рака предстательной железы при уровне ПСА 3—4 нг/мл опухоль не пальпируется, а две трети новообразований не визуализируются при ТРУЗИ.

Около половины узлов рака предстательной железы размером 1 см не видны при ТРУЗИ, чувствительность метода в оценке стадии составляет 66%, специфичность — 46%.

Между тем результаты наших исследований свидетельствуют, что измененный доплеровский спектр венозного оттока выявляется в 100% случаев у больных доброкачественной гиперплазией при значениях ПСА от 4,2 до 7,5 нг/мл. Повышение уровня ПСА ассоциировалось атипичным и выраженно-атипичным типами венозного оттока с наличием, как правило, серошкальных признаков злокачественного новообразования. При этом показатели гемодинамики в простатическом венозном сплетении в отличие от уровня ПСА не зависят от возраста.

Метод определения ультразвуковых и доплеровских признаков для формирования групп «повышенного онкориска» среди мужчин прикрепленного контингента используется в ГУ «Городская поликлиника №220» Департамента здравоохранения Москвы с 2000 г.

Таким образом, ультразвуковой скрининг больных с урогенитальными заболеваниями позволяет формировать группу «повышенного онкориска» развития неопластических процессов в предстательной железе у мужчин старше 40 лет на первом этапе амбулаторно-поликлинического обследования населения.

Литература

1. Васильев М.М., Белавин А.С., Ракчеев А.П., Мандель А.Ш. Этиология и патогенез и лечение хронического простатита // *Вестн. дерматол. и венерол.* 1991. № 6. С. 19—23.
2. Васильев М.М., Абудуев Н.К., Лелюк В.Г., Резайкин А.В., Рассказов Д.Н. Клинико-ультразвуковая оценка венозного кровотока в простатическом и лозовидном сплетениях при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполювых органов у мужчин // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2000. № 3. С. 43—45.
3. Ковалев Ю.Н., Ильин И.И., Зиганшин О.Р., Ковалев А.Ю. К клиническим особенностям к патогенезу хронического простатита // *Вестн. дерматол. и венерол.* 1995. № 2. С. 50—52.
4. Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем / Под ред. Ю.С. Бутова. М., Медицина, 2002. С. 322.
5. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М., Медицина. 1998. С. 25—37.

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КРЕМА «РОЗАМЕТ»

И.В. ХАМАГАНОВА, Н.П. ПИВЕНЬ, И.А. КОВГАНКО

Experience of using the rosamet cream with the applicator

I.V. KHAMAGANOVA, N.P. PIVEN, I.A. KOVGANKO

Об авторах:

И.В. Хамаганова — профессор кафедры дерматовенерологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета, г. Москва, д.м.н.

Н.П. Пивень — главный врач КВД № 14, г. Москва

И.А. Ковганко — врач-дерматовенеролог КВД № 14, г. Москва

В работе представлены результаты исследования эффективности и переносимости крема «Розамет» при лечении неспецифических вульвовагинитов в дозе 1/3 аппликатора (~1,7 г). Было обследовано 30 пациенток с давностью заболевания от 2 недель до 4 месяцев. У 87% больных отмечено клиническое выздоровление. Хороший терапевтический эффект сопровождался высокой комплаентностью.

Ключевые слова: Неспецифический вульвовагинит, Розамет с аппликатором.

The article describes results of a study conducted to treat women suffering from non-specific vulvovaginites with the Rosamet cream. In the course of the study, the efficacy and tolerability of the drug was studied taking into account topical application in the dose of 1/3 part of the applicator.

Key words: non-specific vulvovaginites, vagina, microflora.

В настоящее время дерматовенерологи и гинекологи нередко диагностируют неспецифические вульвовагиниты. В связи с этим всесторонне изучают колонизационную резистентность (КР) генитального тракта. КР подразумевает совокупность механизмов, обеспечивающих стабильность количественного и видового состава нормальной микрофлоры, что предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), входящих в состав нормального микробиоценоза, и распространение их за пределы экологической ниши.

В разные периоды жизни женщины в зависимости от активности репродуктивной функции микробиоценоз влагалища имеет определенные особенности, однако в любом периоде взаимодействие микрофлоры с иммунной системой организма обеспечивает состояние КР [1,2].

Вагинальная микрэкосистема состоит из постоянно обитающих (индигенная микрофлора) и транзиторных (случайная микрофлора) микроорганизмов.

Индигенная микрофлора доминирует по численности популяции, хотя количество представляющих ее видов невелико, в отличие от видового разнообразия транзиторных микроорганизмов, общая

численность которых в норме не превышает 3—5% от всего пула, составляющего микроценоз. Состояние КР влагалища связывают именно с индигенной микрофлорой, которая у женщин репродуктивного возраста представлена обширной группой лактобацилл. Благодаря специфической адгезии из эпителиальных клеток влагалища образуется биопленка, состоящая из микроколоний лактобацилл, окруженных продуктами их метаболизма — гликокаликсом.

В репродуктивном возрасте состав вагинального отделяемого многокомпонентен, определяется присутствием секрета бартолиновых и парауретральных желез, трансудата стенок влагалища, отторгшихся эпителиальных клеток, слизи цервикального канала, эндометриальной и трубной жидкости. Концентрация различных компонентов вагинальной среды колеблется в зависимости от дня менструального цикла, однако в ней постоянно присутствуют хлориды натрия и калия, сульфаты, витамины, ионы металлов, муцин, ферменты (амилаза, глюкозидаза, антитрипсин), белки (альбумины и глобулины), комплексные углеводы, липиды, жирные кислоты. Для вагинальной среды характерно также низкое содержание растворимого кислорода (который является продуктом жизнедеятельности микроорганизмов) и низкий редокс-потенциал [1, 2].

Среди причин возникновения неспецифических вульвовагинитов рассматривают:

- длительный (иногда бесконтрольный) прием антибиотиков, что приводит к подавлению роста нормальной бактериальной флоры влагалища,

создает благоприятные условия для размножения условно-патогенной флоры;

- лучевую терапию, применение антибиотиков, либо цитостатиков, которые приводят к снижению иммунитета, в том числе местного;
- нарушения функций эндокринной системы, вследствие которых изменения эстрогензависимого эпителия влагалища приводят к снижению количества лактобацилл (показателя нормальной микрофлоры);
- нарушения микробиоценоза при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, когда условно-патогенная флора желудочно-кишечного тракта влияет на спектр микрофлоры влагалища;
- частые и чрезмерные гигиенические мероприятия (души, спринцевания и т.п.), при которых бактерии, населяющие в норме влагалище, погибают, что создает условия для размножения условно-патогенных микроорганизмов;
- ношение белья из синтетических тканей, плотно облегающих тело, когда создается микроклимат с повышенной влажностью и температурой.

Возникновение и развитие всех вульвовагинальных инфекций имеет общие патогенетические особенности. В первую очередь это связано с наличием устойчивых полимикробных ассоциаций, представляющих нормальный состав влагалищной микрофлоры. Постоянное сосуществование лактобацилл и большого количества условно-патогенных микроорганизмов можно представить как закрытую микробиологическую нишу [1, 2].

При неспецифических вульвовагинитах во влагалище доминирует анаэробная микрофлора. В связи с этим внимание исследователей привлекают различные лекарственные препараты, содержащие метронидазол.

Метронидазол — производное нитроимидазола, обладает антибактериальным, противопротозойным, трихомонацидным действием. Воздействует на простейшие, грамотрицательные анаэробные бактерии, грамположительные анаэробные палочки и кокки, подавляя в них синтез ДНК и РНК, вызывая их деградацию. Выпускается в форме таблеток, растворов для инфузий, крема, геля, свечей.

Многочисленный опыт использования различных лекарственных форм метронидазола при вульвовагинитах свидетельствует о его высокой эффективности. В последние годы накоплен успешный опыт применения крема «Розамет» [3—6], 1 г которого содержит 10 мг метронидазола.

В настоящем исследовании мы применяли крем «Розамет» («Ядран») в виде крема (25 г в упаковке) с аппликатором (5 г). Целью работы являлось изучение эффективности и переносимости препарата при местном применении в дозе 1/3 аппликатора (~1,7 г).

Под нашим наблюдением находилось 30 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с выявленным неспе-

цифическим вульвовагинитом. Всем были проведены исследование методом ПЦР с целью исключения инфекций, передаваемых половым путем, общий анализ крови и мочи.

Критерии исключения из исследования:

- беременность;
- лактация;
- анамнестические указания на непереносимость метронидазола;
- верифицированный диагноз инфекции, передаваемой половым путем;
- применение других местных лекарственных средств;
- использование метронидазола внутрь либо местно в течение предшествующих 6 месяцев.

Во всех случаях не было выявлено клинических признаков хронических заболеваний внутренних органов, отсутствовали патологические изменения в анализах крови и мочи.

У всех пациенток было получено добровольное согласие на участие в клиническом исследовании.

Давность заболевания составляла от 2 недель до 4 месяцев. 4 пациентки ранее использовали местно свечи «Клотримазол», 3 пациентки применяли внутрь Флуконазол, во всех указанных случаях наблюдался временный эффект. 1 пациентка самостоятельно применяла местно синтомициновую эмульсию, в результате чего возникло обострение заболевания.

В течение 3 недель, предшествовавших настоящему обследованию, никто из женщин какого-либо лечения по поводу неспецифического вульвовагинита не получал.

К началу исследования все пациентки предъявляли жалобы на зуд разной степени выраженности, жжение, покалывание в очагах поражения, периодически — дискомфорт при мочеиспускании, болезненные ощущения после мочеиспускания. При осмотре выявлялась гиперемия и отечность вульвы и вагины.

Крем «Розамет» применяли на ночь после местного душа с применением гипоаллергенных моющих средств. Препарат назначали в виде вагинальных аппликаций в дозе 1/3 аппликатора (~1,7 г). Лечение начинали на 8-13-й день менструального цикла. Рекомендованная продолжительность курса лечения составляла 10—15 дней.

3 пациентки по собственной инициативе увеличили дозу препарата до целого аппликатора и использовали «Розамет» соответственно по 5 г в течение 5 дней.

2 пациентки пропустили по одному дню во время курса лечения.

Лечение все пациентки переносили хорошо, побочных реакций и нежелательных эффектов не отмечено.

Разрешение субъективных симптомов вульвовагинита представлено в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, уменьшение субъективных ощущений было отмечено больными по-

Таблица 1

Динамика субъективных симптомов вульвовагинита при применении крема «Розамет»

Субъективный симптом	Средний срок разрешения (дни)
Зуд	2,5
Жжение	3,0
Покалывание	3,0
Дискомфорт при мочеиспускании	2,0
Болезненные ощущения после мочеиспускания	2,0
Гиперемия*	3,5
Отечность*	3,0

* Разрешение симптома по субъективному мнению пациенток.

сле 2—3,5 дней терапии. Так, в среднем через 2 дня разрешились дискомфорт при мочеиспускании и болезненные ощущения после него. Через 2,5 дня прекратился зуд. Жжение, покалывание, отечность в среднем регрессировали за 3 дня. Гиперемия разрешилась спустя 3,5 дня.

По окончании 10-дневного курса лечения при контрольном осмотре регресс гиперемии, отечности вульвы и вагины был отмечен у 26 пациенток.

У 4 женщин, применявших крем «Розамет» в рекомендованной дозе ежедневно, по окончании курса клинические симптомы вульвовагинита сохранялись. Увеличение продолжительности курса терапии до 15 дней (на 5 дней больше, чем обычный курс терапии) не привело к достижению терапевтического эффекта.

Ни в одном случае не было отмечено какого-либо негативного воздействия лечения на показатели периферической крови, мочи.

Повторный контрольный осмотр был проведен через 5 дней после окончания курса терапии кремом «Розамет». Достигнутый эффект сохранялся.

Полученные нами результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Крем «Розамет» в дозе 1/3 аппликатора (~1,7 г) эффективен при неспецифических вульвовагинитах при применении в течение 10 дней.

2. Крем «Розамет» в дозе 1/3 аппликатора (~1,7 г) хорошо переносится при применении в течение 10 дней.

3. Увеличение дозы до 5 г препарата и применение в течение дополнительных 5 дней не приводит к изменению эффективности и переносимости.

Наши исследования позволяют рекомендовать применение крема «Розамет» для терапии неспецифических вульвовагинитов в дозе 1/3 аппликатора (~1,7 г) в течение 10 дней.

Литература

1. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Под ред. О. В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 404 с.
2. П.В. Буданов, М.А. Стрижаков. Единые (универсальные) принципы санации влагалища // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2006. Т. 5, № 4. С. 84—88.
3. Бутов Ю.С., Волкова Е.Н. Опыт применения крема «Розамет» при лечении некоторых дерматозов // Вестн. дерматол. венерол., 2005. № 6. С. 52—54.
4. Гомберг М.А., Плахова К.И., Анискова И.Н. Стандартная и нестандартная диагностика и терапия при выделениях из влагалища // Фарматека, № 2 (117), 2006. С. 45—50.
5. Скрипкин Ю.К., Хамаганова И.В., Пивень Н.П., Разакова Р.Ю. и соавт. Опыт применения 1 % крема «Розамет» в терапии неспецифического баланопостита и вульвовагинита // Вестн. дерматол. венерол., 2007. № 1. С. 55—56.
6. Хамаганова И.В., Пивень Н.П., Разакова Р.Ю. Розамет в терапии неспецифических баланопоститов и вульвовагинитов // Вестн. дерматол. венерол., 2006, № 2. С. 54.

К 130-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ П.С. ГРИГОРЬЕВА

И.А. ЯКУПОВ, А.И. ЗАВЬЯЛОВ

Об авторах:

И.А. Якупов — ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ
Росздрава»

А.И. Завьялов — ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ
Росздрава»



В статье в историческом аспекте представлены краткие биографические сведения о профессоре П.С. Григорьеве, касающиеся вопросов формирования его как врача, педагога, ученого, организатора и основателя Саратовской научной школы дерматовенерологов в первой половине XX века. Показан научный вклад и приоритет П.С. Григорьева и его учеников в развитие отечественной и мировой дерматовенерологической науки.

Ключевые слова: профессор П.С. Григорьев, биография, дерматовенерология, научная школа.

This article presents brief biographical information about Professor P.S. Grigoriyev in a historical aspect related to issues of his formation as the doctor, pedagogue, scholar, organizer and founder of the Saratov Scientific School of Dermatovenerologists of the first half of the XX century. It also describes the research contribution and priority of P.S. Grigoriyev and his students in the development of the national and world dermatovenerology as a science.

Key words: Professor P.S. Grigoriyev, biography, dermatovenerology, scientific school.

Исполняется 130 лет со дня рождения Павла Семеновича Григорьева, одного из выдающихся отечественных дерматовенерологов, внесшего существенный вклад в развитие российской и мировой науки в области дерматологии и венерологии в первой половине XX столетия.

П.С. Григорьев родился 16 августа 1879 г. в Самаре в семье служащего судебного ведомства. После окончания саратовской мужской гимназии в этом же году поступил в Военно-медицинскую академию в Петербурге, которую окончил в 1903 г. с отличием, получив степень лекаря, и был направлен младшим врачом 2-го Софийского полка, а затем переведен в 225-й резервный Лесной полк. П.С. Гри-

горьев был участником русско-японской войны (1904—1905 гг.). В апреле 1907 г. после увольнения в отставку он был зачислен в запас чиновником Военно-медицинского ведомства по Саратовскому уезду. Протоколом врачебного отделения Губернского правления, утвержденным саратовским губернатором, Павел Семенович с 18 марта 1910 г. определен сверхштатным ординатором венерологического отделения Саратовской губернской земской Александровской больницы, возглавляемого опытным и уважаемым в городе дерматовенерологом — доктором В. Н. Козловым. С первых дней врачебной деятельности в гражданском медицинском учреждении П.С. Григорьев проявляет интерес к научной работе и активно участвует в работе физико-медицинского общества, где в 1910 г. выступает с двумя обстоятельными докладами: «Обзор работ по сифилису, венерическим и кожным

болезням», «Систематический обзор литературы по вопросу о применении арсенбензола при сифилисе». Обладая пытливым умом и наблюдательностью, П.С. Григорьев описывает случай эпилептиформных припадков после сальварсана, опубликовав его в «Русском журнале кожных и венерических болезней» (1912).

В 1911 г. Григорьев в течение пяти летних месяцев находился в командировке за границей, где занимался изучением клинической дерматологии у проф. М. Иозефа, гистологии кожных болезней и сифилиса у приват-доцента Ф. Пинкуса. Кроме того, изучал постановку реакции А. Вассермана — у приват-доцента Георга Мейера и методы лечения сальварсаном у приват-доцента Генриха Майера и способы эндоскопии и эндотерапии гонореи у проф. Ф. Воссидло и приват-доцента Р. Лонштейна. Получив фундаментальную подготовку по специальности в лучших клиниках Европы, П.С. Григорьев вновь возвращается в Саратов и продолжает работать врачом-венерологом в Саратовской губернской земской Александровской больнице.

С организацией в 1912 г. кафедры систематического и клинического учения о накожных и сифилитических болезнях в Императорском Николаевском университете (г. Саратов) П.С. Григорьев Советом университета 20 октября 1912 г. был избран на должность клинического ординатора кафедры, возглавляемой проф. В. И. Теребинским. Проявив незаурядные организаторские способности, П.С. Григорьев активно участвует в лечебном и педагогическом процессах на кафедре, проявляя интерес и большие способности к научно-исследовательской работе. Весной 1913 г. на основании постановления медицинского факультета он был командирован на средства университета в Германию сроком на 4 месяца, с целью изучения применения в дерматологии рентгено- и физиотерапии, а также приобретения аппаратуры для организации на кафедре светолечебного и урологического кабинетов. Обучение проходил в светолечебном институте при кафедре дерматологии Берлинского университета под руководством приват-доцента Н. Цедена. В этом же университете слушал лекции проф. В. Орта по патологической анатомии, проф. Е. Лессера — по дерматологии и сифилидологии.

После окончания ординатуры в 1915 г. П.С. Григорьев переходит младшим ассистентом на кафедру общей патологии и микробиологии, где под руководством проф. А.А. Богомольца успешно выполняет экспериментальные исследования (1915—1918 гг.). Результаты проведенных исследований были представлены в 1918 г. в Совет медицинского факультета университета в качестве диссертации на степень доктора медицины на тему: «К вопросу о простатолитинах». Работа подвергается публичному диспуту и по основным положениям защиты признается единогласно вполне удовлетворительной. В декабре

этого же года П.С. Григорьев избирается профессором высших женских медицинских курсов и на правах доцента читает курс дерматовенерологии студентам медицинского факультета университета. Лишь в 1919 г., когда высшие женские медицинские курсы слились с медицинским факультетом, заведение кафедрой кожных и венерических болезней Советом университета было поручено П.С. Григорьеву, утвержденному в этой должности в результате всесоюзного конкурса в марте 1920 года.

В 1921 г. под руководством П.С. Григорьева были открыты клиническая амбулатория с общим дерматовенерологическим приемом, аудитория на 140 мест, развернуты гистологическая, серологическая, клиническая и фото-муляжная лаборатории. В 1922 году по инициативе Павла Семеновича были возобновлены регулярные заседания Саратовского научного общества дерматологов и венерологов, основанного первым заведующим кафедрой проф. В. И. Теребинским в феврале 1914 года.

Применение современных методов клинического обследования больных, правильная диагностика редких и самых сложных случаев кожных и венерических болезней, использование высокоэффективных способов лечения, образцовая постановка лечебно-диагностической и научно-исследовательской работы создали заслуженную славу этой клинике уже в начале 20-х годов.

Обладая огромной энергией, трудолюбием, доброжелательностью и одновременно упорством, умением подбирать перспективную молодежь в науку, нести ответственность за судьбы пациентов и сотрудников клиники и кафедры, Павел Семенович умело притягивал к себе людей, заинтересованных заниматься научными исследованиями в дерматологии и венерологии. Ближайшими помощниками и учениками П.С. Григорьева в клинике были: А.В. Воробьев, Н.С. Эфрон, Г.В. Терентьев, А.С. Зенин, А.Ф. Ухин, З.А. Осипова, Р. Ф. Козлова, Н.С. Храпковская и др., которые впоследствии стали блестящими врачами дерматовенерологами, учеными, руководителями и общественными деятелями.

В начале 20-х годов П.С. Григорьев совместно с сотрудниками клиники включается в работу по борьбе с венерическими и заразными кожными болезнями. С этой целью он уделяет большое внимание организации и становлению венерологической службы в Саратовской губернии. Уже 3 сентября 1923 г. в Саратове был организован кожно-венерологический диспансер, торжественное открытие которого состоялось в зале Губпрофсовета в присутствии делегатов от партийных и профсоюзных организаций. Заведующим диспансером был назначен ученик П.С. Григорьева — ассистент кафедры кожных и венерических болезней Н.И. Окунь.

По инициативе П.С. Григорьева в марте 1923 г. на кафедре кожных и венерических болезней был

организован студенческий научный кружок, которым он руководил на протяжении более 10 лет, привлекая в науку наиболее талантливых молодежь.

В 1930 г. при активном участии П.С. Григорьева на базе клиники и кафедры кожных и венерических болезней, кожно-венерологического диспансера и венерологического отделения 1-й городской больницы был учрежден Нижневолжский краевой научно-практический венерологический институт. Это позволило значительно расширить научно-исследовательскую работу по экспериментальному сифилису, разработке методов серологической диагностики, изучению ближайших и отдаленных результатов комбинированного метода лечения больных сифилисом препаратами мышьяка и висмута и внедрить в практическое здравоохранение качественные показатели диспансерных методов борьбы с венерическими заболеваниями.

П.С. Григорьев постоянно поддерживал творческую обстановку на кафедре и в клинике, целенаправленно и последовательно организовывал комплексное изучение разнообразных проблем в дерматологии и венерологии. В связи с этим с кафедры вышло большое количество научных работ, не потерявших своего значения и в настоящее время. Под руководством П.С. Григорьева были выполнены две докторские диссертации: Н.С. Эфрона «Сифилитическая плешивость (клинико-гистологическое и экспериментальное исследование)» (1921); А.Ф. Ухина «Материалы к изучению этиологии чешуйчатого лишая» (1940). В 1924 г. его ученику — заведующему кафедрой кожных и венерических болезней медицинской факультета Астраханского университета Г.В. Терентьеву по совокупности научных работ было присвоено ученое звание профессора.

Воспитанный на лучших традициях отечественной медицины и идеях выдающихся клиницистов — С.П. Боткина, Г.А. Захарьина, В.М. Тарновского, А.И. Пospelова, А.Г. Ге, Павел Семенович был широко образованным, выдающимся клиницистом и крупным прогрессивным ученым-дерматовенерологом. Он был подлинным новатором, прогрессивным деятелем медицинской науки. Владея в совершенстве иностранными языками, П.С. Григорьев внимательно следил за достижениями отечественной и зарубежной медицинской науки и внедрял их в лечебную практику. В клинике кожных и венерических болезней на высоком уровне были представлены лабораторные и гистологические исследования, особенно в области изучения экспериментального сифилиса. На тематику его научных исследований оказали большое влияние научные исследования, проведенные известными российскими учеными И.И. Мечниковым, Д.К. Заболотным, В.М. Тарновским, Э.Ф. Шперком, Я.Г. Шерешевским и др.

П.С. Григорьев придавал огромное значение проблеме борьбы с сифилисом среди населения как наиболее опасной и распространенной болезнью. Исследования по данной теме в его клинике занимали центральное место. По ней было выполнено много научных работ П.С. Григорьевым и его учениками. Среди них «Поздняя желтуха как осложнение сальварсанотерапии сифилиса», «К вопросу о Herpes syphiliticus», «Новое в лечении сифилиса», «Висмутотерапия сифилиса по данным Саратовской клиники», «Влияние биохинола на печень» и др. Эти работы имеют важное теоретическое и практическое значение, они явились большим вкладом в развитие отечественной сифилитологии. П.С. Григорьевым подробно были описаны гистоморфологические изменения сосудов, эндокринных желез, печени, глаз при экспериментальном сифилисе у кроликов. П.С. Григорьев описал два клинических симптома при манифестных формах сифилиса, которые вошли в историю сифилитологии как «симптом Григорьева». Первый относится к вторичному свежему сифилису: после отторжения массивных корок с везикулезных высыпаний сохраняются пигментные пятна, на которых могут быть мельчайшие рубцы. Второй симптом характерен для третичного сифилиса: возникновение характерных рубцов при инволюции бугорков (рубцы круглые, вдавленные, фокусные, сгруппированные мозаично, неравномерной глубины, пестрой окраски).

Среди многочисленных работ по экспериментальному сифилису наибольшее значение имеют: «Врожденный сифилис, переданный крольчихой, зараженной через переднюю камеру глаза» (1928), в которой П.С. Григорьев впервые в мире убедительно доказал специфичность обнаруженного у потомства кератита и узелковых элементов на коже. Во второй работе «К вопросу о специфических аортитах при экспериментальном сифилисе» (1928) он впервые установил, что при сифилитических аортитах у кроликов в стенке пораженного сосуда находится большое количество типичных бледных спирохет.

Ценные и интересные данные содержат и другие научные исследования П.С. Григорьева, посвященные экспериментальному сифилису: «К вопросу о гистологическом строении сифилитов у кроликов» (1927), «К вопросу о сифилисе глаз у кроликов» (1928), «К вопросу о заражении сифилисом от трупов» (1928), «Экспериментальный сифилис сердечно-сосудистой системы и печени кроликов» (1929), «Эндокринные железы и сифилис» (1929).

Профессор П.С. Григорьев совместно с М.М. Рапортом в 1933 г. разработали и предложили новый, более простой метод серологической диагностики сифилиса (реакция Григорьева — Рапорта), за что авторы в 1936 г. были удостоены денежной премии

в области медицины им. академика И.П. Павлова. В дальнейшем этот метод серодиагностики на многие годы прочно вошел в рабочий комплекс повседневных серологических реакций на сифилис, принятый в СССР в конце 30-х годов.

В 1936 г. под руководством П.С. Григорьева Г.А. Вольферц впервые в мире разработала метод получения чистых культур возбудителя сифилиса непосредственно из крови больного. Ценность данного метода заключалась в том, что была устранена необходимая кропотливая работа по очистке бледной спирохеты от посторонней микрофлоры. Сообщение об этом исследовании по просьбе авторов было оглашено Л. М. Rautrier в форме научного доклада на международной конференции в Страсбурге.

В области дерматологии П.С. Григорьев одним из первых среди отечественных дерматовенерологов провел клинико-экспериментальное изучение по применению лучей Рентгена в терапии больных, страдающих актиномикозом. Широко известна его работа «К вопросу о лейкомиях кожи», в которой автор на основании литературных данных и собственных наблюдений дал детальное описание клинической картины поражений кожи, наблюдаемых при лейкозах, и разработал классификацию этих поражений.

П.С. Григорьев критически относился к руководствам зарубежных авторов и вносил в них свои коррективы по принципиальным вопросам дерматологии и венерологии, основанные на собственном опыте и на современных достижениях медицинской науки. Наряду с этим П.С. Григорьев сам написал прекрасные руководства и учебники, неоднократно переиздававшиеся при его жизни и после его смерти: «Руководство по венерическим болезням» — 2 издания (1923, 1927), «Учебник венерических и кожных болезней» — 2 издания (1933, 1938), «Краткий курс венерических и кожных болезней» — 3 издания (1939, 1944, 1946). Последнее издание «Краткий курс венерических и кожных болезней» в 1950 г. было переведено на литовский язык и рекомендовано в качестве учебника для студентов медицинских вузов республики.

Велики заслуги П.С. Григорьева как активного общественного деятеля. В 20-30-е годы он принимал участие в работе по повышению квалификации врачей дерматовенерологов, читая цикл лекций по дерматологии и венерологии на курсах усовершенствования при Нижневолжском крайздравотделе. Павел Семенович неоднократно выступал с обстоятельными докладами по актуальным вопросам дерматологии и венерологии на заседаниях Саратовского общества дерматологов и венерологов. В период работы в Саратовском университете был деканом медицинского факультета; в 1932 г. назначается заместителем директора медицинского института по научной работе.

Из его многочисленных учеников с кафедры кожных и венерических болезней Саратовского медицинского института 6 стали заведующими кафедрами в разных городах страны: А.С. Зенин (Самара), Н.С. Эфрон (Астрахань), Г.В. Терентьев (Астрахань), А.Ф. Ухин (Саратов), В.Г. Андреев (Курск), К.П. Кочетов (Челябинск). Кроме того, двое учеников стали доцентами кафедры: Н.И. Окунь и В.В. Дроздов (Саратов).

Много труда вложил П.С. Григорьев в организацию и редактирование журналов «Врачебная мысль» и «Клинический журнал Саратовского университета», ответственным редактором которых он оставался до 1931 г. Будучи заместителем директора Саратовского медицинского института по научной части, он прилагает немалые усилия по организации издания «Трудов Саратовского медицинского института», которые редактировал до сентября 1936 г. Публикация научных работ, выполненных практическими врачами города и сотрудниками вуза по различным разделам медицины, имела огромное значение в распространении медицинских знаний и способствовала повышению квалификации врачебных кадров.

В сентябре 1936 г. П.С. Григорьев согласно приказу Наркомздрава СССР переводится на вакантную должность заведующего кафедрой кожных и венерических болезней 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова. Возглавив кафедру, он вместе с сотрудниками продолжает заниматься вопросами экспериментального сифилиса и серодиагностики. Одним из ведущих направлений научных исследований в области дерматологии была разработка вопросов этиологии, патогенеза, современных и эффективных методов диагностики и лечения наиболее распространенных хронических дерматозов, недостаточно изученных, но имеющих весьма важное практическое значение в работе врача дерматолога. Этой проблеме были посвящены научные исследования в виде кандидатских диссертаций М.М. Желтакова «Гистопатология красного плоского лишая» (1939); Л.А. Нерадова «Индуративный туберкулез кожи» (1941); В.М. Федотова «Семейный псориаз» (1941).

За сравнительно короткий срок он сумел организовать лабораторию экспериментальной сифилитологии, где была развернута масштабная научно-исследовательская работа по изучению биологических свойств и патогенности бледной трепонемы в условиях экспериментального сифилиса, а также реакции и ранних изменениях печени кроликов при поражении ее чистой культурой возбудителя.

Сотрудниками кафедры З.А. Якубович и А.А. Варфоломеевой удалось получить непосредственно из крови больного патогенную культуру бледной спирохеты (первый и второй московские штаммы), чистую с первой же пробирки, что можно расценить как крупный научный успех. Патогенная культура бледной спиро-

хеты была использована П.С. Григорьевым и сотрудниками А.П. Дубининым и П.П. Сметанкиной для заражения подопытных животных с целью изучения изменений различных органов и тканей на ранних стадиях экспериментального сифилиса. Особое внимание уделялось ранним реакциям печени при заражении животных патогенной культурой бледной спирохеты. Первый экспериментировал на кроликах, вторая — на белых мышках. Полученные ими данные свидетельствовали о том, что у подопытных животных возможно развитие изменений печени специфического характера.

Наиболее полно и плодотворно развернулась общественная деятельность П.С. Григорьева в период его работы в 1-м Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова. Несмотря на большую загруженность педагогической, лечебно-диагностической и научно-исследовательской работой на кафедре, П.С. Григорьев принимал активное участие в деятельности Народного комиссариата здравоохранения СССР в качестве члена Высшей квалификационной комиссии, члена президиума Ученого медицинского совета, председателя секции по борьбе с венерическими и заразными кожными заболеваниями, консультанта Наркомздрава, члена экспертной комиссии Комитета по делам высшей школы. Кроме того, его избирают председателем Московского научного общества дерматологов и венерологов имени проф. А.И. Пospelова. Почти в течение четырех лет он был заместителем ответственного редактора, а затем ответственным редактором журнала «Вестник венерологии и дерматологии» и членом редколлегии журнала «Советская медицина».

Наиболее важное место в общественной деятельности П.С. Григорьева занимала работа в комиссии Ученого медицинского совета при отделе борьбы с кожными и венерическими болезнями Наркомздрава СССР. На ее заседаниях постоянно заслушивались вопросы о проделанной работе венерологической службой в регионах и в целом по стране: по снижению уровня заболеваемости венерическими болезнями; о состоянии санитарного просвещения среди населения; о качестве преподавания дерматовенерологии в медицинских вузах; о ходе выполнения планов научно-исследовательской деятельности Центрального кожно-венерологического и областных венерологических институтов; об участии врачей акушеров-гинекологов в борьбе с женской гонореей и многие др.

Подводя итоги многогранной деятельности заслуженного деятеля науки РСФСР проф. П.С. Григорьева, можно с уверенностью сказать, что он по праву заслужил всеобщее признание коллег как один из ведущих и наиболее авторитетных

дерматовенерологов нашей страны первой половины XX века. Он умело сочетал разностороннюю научную, учебно-педагогическую, организаторскую и общественную деятельность, был инициатором организации и становления дерматовенерологической службы в Саратовской области, направленной на борьбу с венерическими и заразными кожными заболеваниями.

Перу П.С. Григорьева принадлежит около 70 научных работ, которые являются большим вкладом в развитие отечественной венерологии. В Саратове он создал свою научную школу, подготовил много учеников и врачей-дерматовенерологов для практического здравоохранения. Велика его роль как бесценного руководителя (на протяжении 15 лет) Саратовского научного общества дерматологов и венерологов имени А. Фурнье.

Высокая эрудиция и глубина научных взглядов П.С. Григорьева, большое число проведенных им оригинальных исследований в области дерматологии и сифилидологии, полученных новых достижений, сыграли важную роль в развитии как отечественной, так и мировой дерматовенерологической науки и принесли ему заслуженную славу как выдающемуся российскому ученому. Его многогранная научная, врачебная, педагогическая и общественная деятельность получила всеобщее признание уже при жизни ученого.

Особая заслуга принадлежит П.С. Григорьеву как автору прекрасных учебников для студентов и специальных руководств для врачей-дерматовенерологов, которые в течение многих десятилетий являлись настольной книгой у специалистов.

Литература

1. Архив СГМУ, личное дело П.С. Григорьева, ед. хр. 709, св. 24.
2. ГАСО, фонд Р-332, оп. 1, ед.хр.15.
3. ГАСО, фонд Р-332, оп. 5, ед. хр. 1329.
4. ГАСО, фонд 393, оп. 1, ед. хр. 897.
5. ГАСО, фонд 393, оп. 1, ед. хр. 2546.
6. ГАСО, фонд 393, оп. 71, ед. хр. 2136.
7. ГАСО, фонд 393, оп. 878, ед. хр. 148.
8. ГАСО, фонд 522, оп. 1, ед. хр. 161.
9. ГАСО, фонд 2318, оп. 1, ед. хр. 1.
10. Григорьев П.С. Кафедра дерматологии и венерологии //Труды Саратовского государственного мед. ин-та. Саратов, 1935. Т. 1, ч. 2. С. 109—118.
11. Григорьев П.С. // БСЭ, изд. 2-е. М., 1952. Т. 12. С. 605—606.
12. Довжанский С.И. Дроздов В.В., Профессор П.С. Григорьев // Саратовские ученые-медики. Страницы истории (1909—1979). Саратов: Изд-во СГУ, 1982. С. 122—127.
13. Довжанский С.И., Никифорова Н.Е. 75 лет кафедре кожных и венерических болезней Саратовского медицинского института // Вестн. дерматол. 1988. № 7. С. 73—76.
14. Завьялов А.И. К 120-летию со дня рождения профессора П.С. Григорьева //Вестн. дерматол. 1999. № 5. С. 60—61.
15. Завьялов А.И., Потекаев Н.С. Павел Семенович Григорьев. Саратов: Изд-во СГМУ, 2001. 40 с.
16. Завьялов А. И., Моррисон А. В. Клинические симптомы в дерматол. и венерол. (учебно-справочное пособие). Саратов: Изд-во СГМУ, 2004. 13 с.

17. Завьялов А.И., Нуштаев И.А., Якупов И.А., Профессор Павел Семенович Григорьев // Материалы научной конференции «Медицинская профессура Российской Империи». М., 2006. С. 102—104.
18. Завьялов А.И., Утц С.Р., Якупов И.А. Профессора дерматовенерологи Поволжья: историко-биографические очерки. Саратов: Изд-во СГМУ, 2006. С. 27—30.
19. Катилевская Т. Наследие ученого-врача // Газ. «Коммунист», 1987. № 7 от 9 января.
20. Кафедра кожных и венерических болезней // Очерки по истории 1-го Московского ордена Ленина медицинского института им. И. М. Сеченова // Под ред. В. В. Кованова. М.: Медгиз, 1959. С. 520—522.
21. Нуштаев И.А. Саратовские ученые — медики: историко-биографические очерки. Саратов: Изд-во СГМУ, 1999. С. 60—64.
22. Пальцев М.А., Сточик А.М., Затравкин С.Н. Григорьев Павел Семенович // Деятели медицинской науки и здравоохранения — сотрудники и питомцы Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Библиографический словарь (1758—2008) // Под ред. М.А. Пальцева. М.: Изд-во «ШИКО», 2008. С. 158—159.
23. Потекаев Н.С. Материалы к истории кафедры кожных и венерических болезней Первого Московского ордена Ленина медицинского института им. И.М. Сеченова. Дис. ...канд. мед. наук, 1958.
24. Прохоренков В.И., Яковлева Т.А. Отечественные дерматовенерологи. Биографический справочник. М.: Медицинская книга, 2003. С. 48—49.
25. Рассказов Н.И., Метревели Г.В. 75 лет кафедре дерматовенерологии Астраханской государственной медицинской академии // Актуальные вопросы дерматовенерологии: сборник научных трудов, посвященных 75-летию кафедры дерматовенерологии Астраханской государственной медицинской академии. Астрахань—Москва, 1995. С. 3—8.
26. Рахманов В. А. К 35-летию врачебной, научной, педагогической и общественной деятельности заслуженного деятеля науки проф. Павла Семеновича Григорьева // Вестн. венерол. и дерматол. 1939. № 4. С. 66—67.
27. Степанов С. А. Научные медицинские школы Саратовского государственного медицинского университета в прошлом и настоящем. Саратов: Изд-во СГМУ, 1995. С. 55—61.
28. Ухин А. Ф. Григорьев Павел Семенович // БМЭ, изд. 2-е. М., 1958. Т. 8. С. 270—271.

Б.М. САСИКОВ

**К 60-ЛЕТИЮ
СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ**



30 июля отметил свой 60-летний юбилей председатель регионального общества дерматовенерологов Кабардино-Балкарской Республики, заведующий поликлиническим отделением ГУЗ «Кожно-венерологический диспансер» МЗ КБР Сасиков Борис Муаедович.

Трудовая деятельность Сасикова Б.М. началась в 1972 г., когда по окончании медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета по специальности лечебное дело он начал работать врачом-дерматовенерологом в Республиканском кожно-венерологическом диспансере МЗ КБАССР.

В 1974 г. он был назначен на должность главного врача Республиканской венерологической больницы МЗ КБР.

С 1975 г. по 1977 г. Сасиков Б.М. проходил обучение в клинической ординатуре на кафедре кожных и венерических болезней 2-го Московского медицинского института, а с 1977 г. по 1980 г. — в целевой ординатуре по специальности дерматовенерология на кафедре кожных и венерических болезней 2-го МОМГМИ под руководством профессора, доктора медицинских наук Скрипкина Ю.К., где защитил кандидатскую диссертацию.

С 1980 г. по 1994 г. работал врачом-дерматовенерологом поликлинического отделения диспансера, после чего был назначен на должность заведующего поликлиническим отделением, где работает по настоящее время.

На протяжении 15 лет Сасиков Б.М. бессменно возглавляет региональное общество дерматовенерологов Кабардино-Балкарии.

Увлеченность, высокий профессионализм, человеческая порядочность, юношеский задор, организаторские способности — вот те качества, которые привлекают молодых специалистов. И на сегодняшний день региональное общество дерматовенерологов КБР работает, имеет в своем составе 61 специалиста.

Борис Муаедович так умеет запланировать тематику общества, что каждый считает своим долгом не пропустить очередное заседание, потому что каждое заседание — это увлекательное путешествие в новое; это и «разбор полетов» — отчет о работе районных дерматовенерологов; это обсуждение и планирование развития дерматовенерологической службы КБР.

Совместно с курсом дерматовенерологии медицинского факультета Кабардино-Балкарского

государственного университета, с которым региональное общество поддерживает тесную связь, обсуждаются новости в диагностике, лечении больных, представляются больные с редкими заболеваниями.

В свете федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2006 гг.), подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» много работает с молодежной аудиторией, поддерживает

тесную связь с ГУЗ «Наркологический диспансер», участник семинаров, совещаний, «круглых столов» по данной тематике.

За время работы Борис Муаедович начиная с 1975 г. по настоящее время принимал активное участие в работе всероссийских и всесоюзных съездов дерматовенерологов. Он выполняет большую научно-практическую работу. Имеет более 10 печатных работ. За многолетний труд был неоднократно награжден почетными грамотами МЗ СССР и КБР.

Редакция журнала поздравляет Бориса Муаедовича с днем рождения и желает ему благополучия и дальнейших творческих успехов

М.А. ЗЕМЦОВ

К 55-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



21 июля 2009 года отметил свое 55-летие главный врач Государственного учреждения здравоохранения «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», главный внештатный дерматовенеролог Министерства здравоохранения Ставропольского края и Южного федерального округа, врач высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации Михаил Алексеевич Земцов.

М.А. Земцов родился 21 июля 1954 г. в с. Красное Ставропольского края в семье врачей. В 1977 г. с отличием окончил Ставропольский государственный медицинский институт. В здравоохранении края работает с 1979 года, а в должности главного врача Краевого клинического кожно-венерологического диспансера — с 1988 года.

Краевой клинический кожно-венерологический диспансер основан в 1923 году. В настоящее время это самое крупное специализированное учреждение в Южном федеральном округе. До 2004 года в структуре кожно-венерологической службы, кроме краевого кожно-венерологического диспансера, существовало еще 7 районных и городских диспансеров и 26 дерматовенерологических кабинетов при ЦРБ. Принятые к исполнению Федеральные законы № 122, 131 предопределили структурную реорганизацию службы в крае.

Впервые в России в филиальную сеть краевого клинического кожно-венерологического диспансера вошли пять учреждений: Пятигорский, Ессентукский, Кисловодский, Невинномысский городские и Георгиевский районный кожно-венерологические

диспансеры. Проведенная реорганизация способствовала укреплению и сохранению сложившейся структуры дерматовенерологической службы, максимально приближенной к пациенту.

Ежегодно в стационарах диспансеров получают лечение более 10 000 пациентов с кожно-венерологической патологией.

С 2005 года на территории края разработаны и внедрены «Регионарные стандарты оказания специализированной медицинской помощи дерматовенерологическим больным», позволяющие улучшить качество оказываемой помощи жителям края.

При поддержке Министерства здравоохранения края и органов власти в 1990 году была организована система раннего и активного выявления пациентов с венерическими заболеваниями.

С 2004 года в рамках Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2006 гг.)» на базе поликлинического отделения краевого клинического кожно-венерологического диспансера создан и функционирует центр «Доверие» для детей и подростков.

Взаимодействие с ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии Росмедтехнологий» позволило создать информационное пространство для проведения статистического и эпидемиологического мониторинга кожно-венерологических заболеваний.

Преданность любимому делу, высокая квалификация Земцова М.А. позволяют обеспечить дальнейшее грамотное руководство и развитие дерматовенерологической службы в Ставропольском крае.

Редакция журнала поздравляет Михаила Алексеевича с днем рождения и желает ему благополучия и дальнейших творческих успехов

Л.Г. ВОРОНИНА

К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



1 мая 2009 года исполнилось 60 лет заведующей кафедрой кожных и венерических болезней Оренбургской государственной медицинской академии, доктору медицинских наук, профессору Людмиле Григорьевне Ворониной.

В 1973 году Л.Г. Воронина окончила лечебный факультет Оренбургского государственного медицинского института и была направлена в клиническую ординатуру по отоларингологии при Третьем главном управлении МЗ СССР, за время обучения в которой ею была выполнена и опубликована научная работа по состоянию ЛОР-органов у больных сифилисом. После успешного окончания клинической ординатуры в 1975 году она работала ЛОР-врачом в стационаре детской областной клинической больницы. В 1977 году Л.Г. Воронина поступила в заочную аспирантуру при кафедре микробиологии, где сформировался круг её научных интересов. В 1982 г. она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Лизоцимная активность гонококков». В дальнейшем Людмила Григорьевна продолжила свои исследования по изучению механизмов патогенеза, совершенствованию диагностики, прогнозирования течения и лечения гонококковой инфекции.

За период учебы и работы в Оренбургской государственной медицинской академии с 1973 г. по настоящее время Л.Г. Воронина зарекомендовала себя как грамотный врач и компетентный преподаватель. При ее участии изданы рабочие программы, методические рекомендации для студентов и преподавателей, учебные пособия и тестовые контрольные задания по дерматовенерологии для студентов лечебного, педиатрического, медико-профилактического и стоматологического факультетов, методические указания для врачей-интернов и субординаторов.

В 1998 году она успешно защитила докторскую диссертацию на тему «Совершенствование диагностики, прогнозирования течения и лечения гонореи под контролем антилизоцимного признака гонококков». Разработанный Л.Г. Ворониной алгоритм лабораторной диагностики свежеторпидных и хронических форм гонореи с включением предложенных ею способов и питательных сред для выделения чистой культуры гонококка, позволивший улучшить диагностику гонококковой инфекции, широко внедрен в практику работы областных кожно-венерологических диспансеров, ЛПУ и бактериологических лабораторий женских консультаций г.Оренбурга и области. Предложенный ею способ выбора режимов магнитолазерного воздействия при терапии гонококковой инфекции успешно внедрен в практику работы КВД Оренбурга и Оренбургской области.

Людмила Григорьевна зарекомендовала себя добросовестным, ответственным и целеустремленным исследователем, умеющим сопоставлять и анализировать факты, видеть новое в полученных результатах исследований, применять их в практике. Под ее научным руководством успешно защищены 3 кандидатские, выполняются 2 докторские и 4 кандидатские диссертации.

Л.Г. Воронина является автором более 200 научных и методических трудов, в том числе 3 рационализаторских предложений, методических рекомендаций МЗ РСФСР, авторского свидетельства и 7 патентов на изобретение, 8 учебных и учебно-методических пособий с грифом УМО. Результаты проводимых исследований докладывались ею на заседаниях Оренбургского отделения Российского общества дерматовенерологов, на областных, республиканских и международных конференциях и форумах.

Л.Г. Воронина — член Штаба по борьбе с ИППП и заразными кожными заболеваниями при МЗ Оренбургской области. С 1997 г. она является председателем Оренбургского отделения Российского общества дерматовенерологов, членом диссертационного совета и Ученого совета ОрГМА, членом аттестационной комиссии и экспертом лицензионного комитета по дерматовенерологии, в течение многих лет была главным внештатным дерматовенерологом Управления здравоохранения города Оренбурга. Она принимает активное участие в организации городских, областных, окружных научно-практических медицинских конференций. Л.Г. Воронина награждена знаком «Изобретатель СССР», почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ, знаком «Отличнику здравоохранения РФ», Дипломом Российского общества дерматовенерологов «Лучший преподаватель вузовского образования», Дипломом Главы администрации Оренбургской области за участие в конкурсе «Наука — народному хозяйству», Дипломом админи-

страции города Оренбурга и Союза «Женщины Оренбурга» как победитель конкурса «Женщина года» в номинации «Женщина — ученый», имеет Благодарность города Оренбурга за многолетнюю работу врачом на благо города Оренбурга, Благодарственные письма от руководства медицинской службы Приволжско-Уральского военного округа за неоценимый вклад в организацию окружных научно-практических конференций.

Людмила Григорьевна принципиальна в своих убеждениях, к работе относится с большим чувством ответственности, творчески. Она пользуется заслуженным авторитетом и уважением у студентов, сотрудников, коллег и, как внимательный грамотный врач, у своих многочисленных пациентов.

Редакция журнала сердечно поздравляет Людмилу Григорьевну с юбилеем, желает здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов в профессиональной, организаторской и научной деятельности.

В.В. ГЛАДЬКО

К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



1 сентября 2009 года исполнилось 60 лет заведующему кафедрой дерматовенерологии ГИУВ Московской области, полковнику медицинской службы в отставке, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу России, ГЛАДЬКО Виктору Владимировичу.

Гладько Виктор Владимирович родился в городе Электростали Московской области в семье военнослужащего. В 1973 году окончил Военно-медицинский факультет Куйбышевского государственного медицинского института. С 1973 по 1983 год проходил службу в различных воинских частях, как в России, так и за рубежом.

В 1983 году Виктор Владимирович поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова по специальности «дерматовенерология». С 1988 по 1990 год служил в должности начальника кожно-венерологического отделения, Главного дерматовенеролога Сибирского военного округа в г. Новосибирска.

С 1990 по 1992 год проходил службу в должности начальника кожно-венерологического отделения, Главного дерматовенеролога Киевского военного округа. С 1992 по 1994 год — начальник кожно-венерологического отделения ЗГВ (г. Белиц, ФРГ).

В период с 2000 г. по 2001 г. под руководством Гладько В.В. была создана кафедра дерматовенеро-

логии при Государственном институте усовершенствования врачей Московской области РФ.

Его стараниями в 2006 году полностью оборудована и введена в строй лаборатория патоморфологии кожи, позволяющая в настоящее время более эффективно проводить научно-исследовательскую работу и обучать врачей-дерматовенерологов.

Виктор Владимирович вносит неопределимый вклад в развитие российской науки. Он автор более 80 научных работ, опубликованных в отечественной и зарубежной печати, в том числе 3 монографий.

Под его руководством выполнены 10 научно-исследовательских работ на соискание ученой степени «Кандидат медицинских наук».

Высокие нравственные и деловые качества, педагогическое мастерство, широкий кругозор, высочайшая ответственность за порученное дело, талант организатора являются отличительными чертами характера и стиля работы Виктора Владимировича.

Виктор Владимирович Гладько — участник боевых действий в период контртеррористической операции на Северном Кавказе. Награжден высокими Государственными наградами: орденом «Знак Почета», медалями «850-летие Москвы», «За боевое содружество», медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Редакция журнала поздравляет юбиляра с днем рождения и желает ему благополучия и дальнейших творческих успехов

ВАЛТРЕКС возвращает пациентам с герпесом спокойствие и уверенность в себе



- быстро снимает симптомы генитального герпеса
- защищает от рецидивов и передачи

	Лечение эпизода герпеса ¹	Предупреждение рецидивов и передачи герпеса (супрессивная терапия) ¹
Генитальный герпес	1 таб. х 2 р/день 5-10* дней	1 таб. х 1** р/день 4-12 месяцев

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Валтрекс: *В более тяжелых случаях продолжительность лечения должна быть увеличена с 5 до 10 дней. **Взрослым при иммунодефиците рекомендуется назначать по 1 таб. 2 раза в сутки.

Показания к применению: Лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес. Валтрекс способен предупредить образование поражений на коже и слизистых оболочках, если его принять при появлении первых симптомов рецидива простого герпеса. Противопоказания: Валтрекс противопоказан больным с гиперчувствительностью к валацикловиру, ацикловиру и любому вспомогательному ингредиенту, входящему в состав препарата. Способ применения: Взрослым при лечении инфекций, вызванных вирусом простого герпеса Валтрекс назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки. В качестве альтернативы для лечения лабиального герпеса эффективно назначение Валтрекса в дозе 2 г дважды в день в течение 1 дня. В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. При рецидивах вируса простого герпеса идеальным считается назначение Валтрекса в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания. Дозу Валтрекса рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек. Побочные эффекты: Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, дискомфорт в животе. Со стороны крови: редкие случаи тромбоцитопении. Со стороны кожи: различные высыпания на коже, включая крапивницу, проявления фоточувствительности, кожный зуд. Со стороны почек: редко нарушение функции почек. Со стороны печени: редко наблюдается обратимое нарушение функциональных печеночных тестов, которое иногда расценивают как проявление гепатита. Неврологические: головная боль, усталость. Состав: каждая таблетка Валтрекса содержит 500 мг валацикловира в виде гидрохлорида. Валтрекс является противовирусным средством. Форма выпуска: таблетки 500 мг, в упаковке 10 таблеток. Препарат отпускается по рецепту врача. Регистрационный номер: N015441/01

Более подробную информацию можно получить в ЗАО "ГлаксосмитКляйн Трейдинг" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 00, факс (495) 777 89 01

Дата выпуска рекламного материала: июнь 2009

