



Российское общество
дерматовенерологов

ВЕСТНИК

ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

№2
2008



Учредители

Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росмедтехнологий»



Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов»

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

2'2008

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 «ЦНИКВИ Росмедтехнологий»,
редакция журнала
«Вестник дерматологии и венерологии»
тел.: (495) 964 2619
e-mail: vestnik@cnikvi.ru

ИЗДАТЕЛЬСТВО:

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 1 500 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.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

А. А. КУБАНОВА

Заместитель главного редактора

В. А. САМСОНОВ

Ответственный секретарь

И. Н. ЛЕСНАЯ

В. Г. АКИМОВ

В. В. ДУБЕНСКИЙ

А. А. КУБАНОВ

Н. В. КУНГУРОВ

А. А. МАРТЫНОВ

О. С. ПАНОВА

А. В. САМЦОВ

С. В. СИДОРЕНКО

Ю. К. СКРИПКИН

И. Г. ШАКУРОВ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

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

Новые биомедицинские технологии в контроле
над распространением инфекций, передаваемых
половым путём, на территории Российской Федерации

4

ORIGINAL ARTICLES

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

New biomedical technologies in the control
over the spread of sexually-transmitted infections on the
territory of the Russian Federation

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А. А. КУБАНОВА, О. С. ПАНОВА, А. А. МАРТЫНОВ

Организационно-правовые аспекты врачебной
косметологии и эстетической медицины

15

Н. В. КУНГУРОВ, М. М. КОХАН, Н. Н. ФИЛИМОНКОВА, Е. В. ГРИШАЕВА,
Ю. В. КЕНИКСФЕСТ, Я. В. КАЩЕЕВА

Опыт организации взаимодействия и преемственности
по оказанию специализированной помощи больным
псориазом

23

О. Н. ТОРБИН

Реализация приоритетного национального
проекта «Здоровье» в Ханты-Мансийском автономном
округе — Югра. Стратегический менеджмент в развитии
дерматовенерологической службы

29

ORGANIZATION OF HEALTH SERVICE

A.A. KUBANOVA, O.S. PANOVA, A.A. MARTYNOV

Procedural and institutional aspects of medical cosmetology
and aesthetic medicine

N.V. KUNGUROV, M.M. KOHAN, N.N. FILIMONKOVA, E.V. GRISHAEVA,
YU.V. KENIKSFEST, YA.V. KASCHEEVA

The experience in organization of cooperation
and continuity in giving special assistance
to psoriatic patients

O.N. TORBIN

Regional aspects of the Priority national project in public health
of the the Khanty-Mansi Autonomous Area — Yugra. A com-
prehensive approach to development of the dermatovenereo-
logical service on the basis of the strategic management

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Приказ Министерства здравоохранения и социального
развития Российской Федерации от 11 марта
2008 года № 112н «О номенклатуре специальностей
специалистов с высшим и послевузовским медицинским
и фармацевтическим образованием в сфере
здравоохранения Российской Федерации»

32

REGULATORY DOCUMENTS

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Применение высокоинтенсивного диодного
лазерного излучения с длиной волны 0,81 мкм
в лечении доброкачественных новообразований
кожи. Медицинская технология № ФС-2006/253-У
от 15 августа 2006 г.

35

Лечение больных псориазом и витилиго
ультрафиолетовым эксимерным лазерным излучением
с длиной волны 308 нм. Медицинская технология
№ ФС-2006/254-У от 15 августа 2006 г.

39

MEDICAL TECHNOLOGIES

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В. Г. АКИМОВ, Е. В. БРАТЦЕВА

Современные методы лечения актинического кератоза

43

Т. Г. РУКША, В. И. ПРОХОРЕНКОВ, Е. И. ТАКСАНОВА

Применение метода конфокальной
микроскопии в дерматологии

49

LITERATURE REVIEW

V.G. AKIMOV, E.V. BRATTSEVA

Current treatments of actinic keratosis

T.G. RUKSHA, V.I. PROHORENKOV, E.I. TAKSANOVA

Application of confocal microscopy in dermatology

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

Н. В. МАХНЕВА, Л. В. БЕЛЕЦКАЯ

Экспрессия ранних компонентов комплемента
в структурах эпидермиса при иммунопатологических
состояниях кожи

52

SCIENTTIFIC RESEARCHES
IN DERMATOVENEROLOGY

N.V. MAHNEVA, L.V. BELETSKAYA

Expression of early complement components in epidermis
structures under immunopathologic conditions of skin

ОБМЕН ОПЫТОМ

Д. В. ПРОШУТИНСКАЯ

Об оптимальной продолжительности узкополосной
(311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии
больных витилиго

64

EXCHANGE OF EXPERIENCE

D.V. PROSHUTINSKAYA

On the question about the optimal duration of the course of
narrow-band (311 nm) medium-wave ultraviolet treatment of
patients with vitiligo

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

И. Э. БЕЛОУСОВА, С. М. НИКОНОВА, В. А. ПИРЯТИНСКАЯ, С. В. КЛЮЧАРЕВА,
Д. В. КАЗАКОВ, Р. СИМА

Синдром гранулематозной «вялой» кожи
как редкий вариант грибовидного микоза

68

I.E. BELOUSOVA, S.M. NIKONOVA, V.A. PIRYATINSKAYA, S.V. KLUCHAREVA,
D.V. KAZAKOV, R. SIMA

Granulomatous loose skin syndrome: clinical, immunohisto-
chemical and molecular biological features of a rare variant
of mycosis fungoides

М. ДОМЕЙКА

Результаты регионального Российско-Шведского
проекта «Улучшение контроля и профилактики ИППП»

72

M. DOMEYKA

Results of the Russian-Swedish program «Improvement
of the control and prevention of the STD»

ДЕРМАТОЛОГИЯ В ФОТОГРАФИЯХ

DERMATOLOGY IN PICTURES

6 иллюстраций больных различными дерматозами

78

6 pictures of patients with different dermatoses

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

А. А. КУБАНОВ, Ф. И. ПЕТРОВСКИЙ

Влияние эффективной терапии (активированный
пиритион цинка (Скин-кап) на качество жизни больных
псориазом

80

A.A. KUBANOV, F.I. PETROVSKIY

Influence of an effective therapy (activated pyrithione Zinc
(Skin-cap)) on the life quality of psoriatic patients

И. А. ЧИСТЯКОВА, Р. Д. МУГАДОВА, Ю. Г. ДВОРОВАЯ

Вульгарная пузырчатка, спровоцированная ятрогенными
факторами

86

I.A. CHISTYAKOVA, R.D. MUGADOVA, YU.G. DVOROVAYA

Pemphigus vulgaris provoked with iatrogenic factors

А. Н. ЛЬВОВ, А. В. КИРИЛЮК

Роаккутан в терапии угревой болезни:
новая схема низких доз

88

A.N. L'VOV, A.V. KIRILUC

Roaccutane in therapy of acne: the new low dose
therapeutic regimen

Л. Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, Д. Е. ОСОКИНА, А. М. ВАВИЛОВ

Синдром Свита

94

L.F. ZNAMENSKAYA, D.E. OSOKINA, A.M. VAVILOV

Sweet-Syndrome

Т. А. БЕЛОУСОВА

Наружная терапия аллергического дерматита и экземы

97

T.A. BELOUSOVA

The external therapy of allergic dermatitis and eczema

О. В. НАДГЕРИЕВА, А. Н. МАРЕЕВА

Гиполипидемическая терапия на фоне применения
ациtretина при стойком пустулезном акродерматите
Аллопо

104

O.V. NADGERIEVA, A.N. MAREEVA

Hypolipidemic therapy against the using of acitretin at
Hallepeau's acrodermatitis continua

НЕКРОЛОГ

OBITUARY

Памяти Л.В. Сазоновой

108

In memory of L.V. Sazonova

Подписаться на журнал

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»

(второе полугодие 2008 года)

МОЖНО ВО ВСЕХ ПОЧТОВЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ СВЯЗИ РОССИИ

ПО ДОПОЛНИТЕЛЬНОМУ КАТАЛОГУ

АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»

«ГАЗЕТЫ. ЖУРНАЛЫ.»

Подписная кампания начинается

25 АПРЕЛЯ ТЕКУЩЕГО ГОДА.

ИНДЕКС ПОДПИСКИ — 72082

НОВЫЕ БИМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В КОНТРОЛЕ НАД РАСПРОСТРАНЕНИЕМ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЁМ, НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

New biomedical technologies in the control over the spread of sexually-transmitted infections on the territory of the Russian Federation

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

ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росмедтехнологий», г. Москва

В статье обоснована необходимость применения новых биомедицинских технологий (молекулярной биологии, геномики, протеомики, метагеномики, биоинформатики) для решения актуальных задач современной медицинской науки в изучении инфекций, передаваемых половым путем.

На примере изучения гонококковой инфекции, проводившегося в рамках федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002–2006 годы)» подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем», показана возможность осуществлять выбор схем лечения заболевания на основании результатов определения резистентности гонококка к антимикробным препаратам как по России в целом, так и на уровне федеральных округов; продемонстрирована целесообразность и необходимость применения современных биомедицинских технологий (амплификационные технологии, изучение нуклеотидного полиморфизма генов, *por*- и *opa*-, NG MAST-типирование гонококка) для изучения молекулярных механизмов резистентности *N.gonorrhoeae* к антимикробным препаратам, установления клонального родства отдельных штаммов *N.gonorrhoeae* и путей распространения гонококковой инфекции.

Показана роль метагеномных исследований в оценке биологического разнообразия микроорганизмов, населяющих урогенитальный тракт человека, и изучении этиологической роли микрофлоры в развитии урогенитальной патологии.

Ключевые слова: биомедицинские технологии, диагностика, инфекции, передаваемые половым путём.

The necessity of using of new biomedical technologies (molecular biology, genomics, proteomics, metagenomics, bioinformatics) with the aid to resolve actual problems of the modern medical science in the investigation of sexually-transmitted infections is substantiated in this paper.

Using as an example the investigation of gonococcal infection conducted in frames of federal goal-oriented program «Prevention and struggle against social diseases (2002–2006)», subprogram «Measures for prevention of further spread of sexually-transmitted diseases», the possibility to carry out the choice of regimens of therapy is shown on the base of testing of gonococcal resistance to antimicrobial medicines both in Russia as the whole and on the level of Federal districts; the suitability and necessity of using the modern biomedical technologies (amplification, investigation of gene nucleotide polymorphism, *por*-, *opa*-, NG MAST-typing of gonococci) for the studying of the molecular mechanisms of *N.gonorrhoeae* resistance to antimicrobial medicines, establishing of clonal relationship between different gonococcal strains and ways of spread of gonococcal infection.

The role of metagenomic investigations in evaluation of biological diversity of microorganisms living in human urogenital tract and in studying of etiological role of microflora in the development of urogenital pathology is shown.

Key words: biomedical technologies, diagnostics, sexually-transmitted infections.

Несмотря на продолжающуюся тенденцию к снижению заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), в Российской Федерации, ее уровень значительно превышает аналогичные показатели в экономически развитых странах.

Всего в Российской Федерации в 2006 году зарегистрировано 689 337 больных инфекциями, передаваемыми половым путем. Заболеваемость ИППП в Российской Федерации за пятилетний период снизилась на 11,6%. При этом сифилисом на 45,6%, гонореей — 32,6%, трихомонозом — 29,7%, урогенитальным хламидиозом — 9,5%.

Заболеваемость врожденным сифилисом также имеет тенденцию к снижению. В 2006 году был зарегистрирован 321 случай врожденного сифилиса, в то время как в 2002-м — 619 случаев. Начиная с 2003 года темпы снижения заболеваемости замедлились, а в 2007 году, по предварительным данным, намечился рост заболеваемости сифилисом. При этом следует отметить, что между отдельными субъектами Российской Федерации отмечаются значительные различия в уровне заболеваемости (таблица 1). Так в Республике Тыва и Чукотском автономном округе заболеваемость сифилисом в 4–6 раз выше, чем в среднем по Российской Федерации.

По данным ВОЗ и CDC (Centers for Diseases Control and Prevention — Центры по контролю и профи-

Таблица 1

Показатель заболеваемости сифилисом в отдельных субъектах Российской Федерации в 2007 году (на 100 тыс. населения)

Российская Федерация	67,3
Республика Тыва	392,2
Чукотский автономный округ	263,8
Республика Хакасия	181,5
Амурская область	156,6
Еврейская авт. область	154,6
Читинская область	139,2
Республика Алтай	128,5
Иркутская область	123,8
Томская область	122,3
Хабаровский край	117,8
Республика Бурятия	111,3
Пермский край	107,1
Кемеровская область	104,9
Курская область	102,7
Калининградская область	99,9
Республика Марий Эл	96,6

Таблица 2

Перечень социально значимых заболеваний

Код заболеваний по МКБ — 10*	Наименование заболеваний
1. A 15 — A 19	туберкулез
2. A 50 — A 64	инфекции, передающиеся преимущественно половым путем
3. B 16; B 18.0; B 18.1	гепатит В
4. B 17.1; B 18.2	гепатит С
5. B 20 — B 24	болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)
6. C 00 — C 97	злокачественные новообразования
7. E 10 — E 14	сахарный диабет
8. F 00 — F 99	психические расстройства и расстройства поведения
9. I 10 — I 13.9	болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением

* Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр).

Таблица 3

Перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих

Код заболеваний по МКБ — 10*	Наименование заболеваний
1. B 20 — B 24	болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)
2. A 90 — A 99	вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими, и
3. B 65 — B 83	вирусные геморрагические лихорадки гелиминтозы
4. B 16; B 18.0; B 18.1	гепатит В
5. B 17.1; B 18.2	гепатит С
6. A 36	дифтерия
7. A 50 — A 64	инфекции, передающиеся преимущественно половым путем
8. A 30	лепра
9. B 50 — B 54	малярия
10. B 85 — B 89	педикулез, акариоз и другие инфе- стации
11. A 24	сап и мелиоидоз
12. A 22	сибирская язва
13. A 15 — A 19	туберкулез
14. A 00	холера
15. A 20	чума

* Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр).

лактике заболеваний), с 2005 года в ряде стран Европы и Америки также наметилась тенденция к росту заболеваемости гонококковой инфекцией и сифилисом. Отмечается тенденция к импорту гонореи в Северную Европу из стран Балтии и России.

59-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения ВОЗ от 18 мая 2006 г. утвердила глобальную стратегию на 2005–2015 годы «Предотвращение и контроль инфекций, передаваемых половым путем». Стратегия приводит неоспоримые доводы в пользу того, что предотвращение ИППП важно для здоровья в целом и особенно для обеспечения безопасной беременности и предотвращения ВИЧ-инфекции.

Высокий эпидемиологический риск распространения ИППП среди населения, преимущественно среди лиц молодого возраста, появление осложнений, представляющих угрозу для здоровья человека, явились основанием для отнесения ИППП к социально значимым и представляющим опасность для окружающих заболеваниям (Постановление Прави-

тельства Российской Федерации № 715 от 1 декабря 2004 г.) (таблица 2–3).

Ввиду высокой социальной значимости ИППП одним из ведущих направлений научной деятельности в дерматовенерологии является контроль над распространением этих инфекций. Особая роль при этом отводится применению новых биомедицинских технологий в разработке диагностических и лечебных подходов.

Одной из древнейших ИППП, описанной Галеном во II в. н.э., является гонорейная инфекция, возбудитель которой — грамотрицательный диплококк — отличается высоким уровнем природной чувствительности к антимикробным препаратам различных фармакологических групп.

Несмотря на то что к настоящему времени достаточно хорошо изучены биологические свойства возбудителя гонореи, методы диагностики и лечения, уровень заболеваемости инфекцией продолжает оставаться высоким. В Российской Федерации пик заболеваемости гонореей наблюдался в начале 1990-х годов XX века (230,9 на 100 тыс. населения), затем отмечалось снижение до 1998 года (103,0 на 100 тыс. населения), и в 2000 году был вновь зарегистрирован ее подъем до 126,2 случая на 100 тыс. населения (рисунок 1).

К числу основных причин сохранения высокого уровня заболеваемости гонококковой инфекцией относится возникновение резистентности возбудителя к антимикробным препаратам.

Известно, что основными причинами развития резистентности являются мутации в различных обла-

стях генома бактериальной клетки, которые изменяют молекулярную структуру микроба и препятствуют воздействию на него антимикробных препаратов.

Все многообразие механизмов устойчивости к антимикробным препаратам можно объединить в несколько групп:

- модификация чувствительной мишени бактериальной клетки к действию антибиотиков;
- инаktivация антимикробных препаратов в бактериальной клетке;
- активное выведение антимикробных препаратов из бактериальной клетки (эффлюкс);
- снижение проницаемости внешних структур микробной клетки.

Явление резистентности бактериальных патогенов к антимикробным препаратам имеет широкое распространение в мире. К настоящему времени частота устойчивости возбудителя к антимикробным препаратам в различных географических регионах значительно варьирует.

Частота встречаемости штаммов, устойчивых к пенициллину, в странах Западной Европы составляет 12,6% [1]. Для США эти показатели составляют 1,2–7,0% [2]. В Австралии частота устойчивости к пенициллину с учетом всех механизмов в 2006 г. достигла 34% [3]. В целом наибольшую частоту устойчивости к пенициллину (до 80–90%) наблюдают в Юго-Восточной Азии и Африке.

По данным многоцентрового исследования в странах Европейского союза, частота устойчивости к тетрациклину составила 53,9% [1]. В США частота устойчивости к тетрациклину была ниже

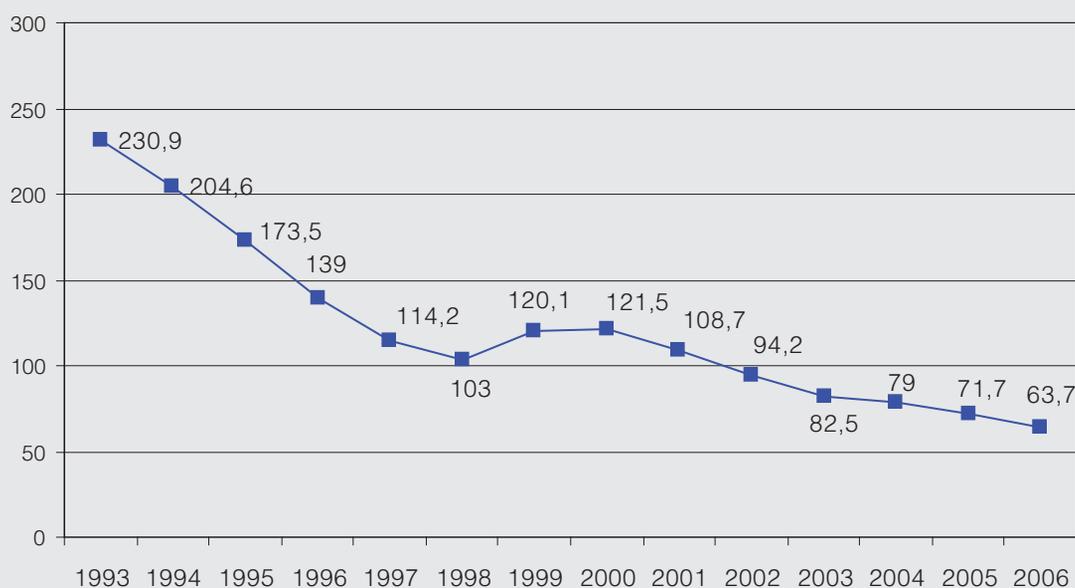


Рис. 1. Динамика заболеваемости гонококковой инфекцией в Российской Федерации (1993–2006 гг.) на 100 000 населения.

и составила 20,6% [4]. Из Австралии имеется сообщение только о частоте высокого уровня устойчивости к тетрациклину, который в 2006 г. достиг 12% [3]. В Индии частота устойчивости варьировала в 2004 г. от 0 до 45,6%, в Японии в 2003 г. составила 33,3% [5].

Формирование устойчивости гонококков к фторхинолонам, скорее всего, началось в Западно-Тихоокеанском регионе в начале 1990-х годов. Снижение чувствительности к фторхинолонам было отмечено в ходе реализации координируемой ВОЗ программы по наблюдению за распространением резистентности (The WHO Western Pacific Region Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme) [6].

С 1992 г. штаммы со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину (МПК = 0,125–0,25 мкг/мл) начали выявлять на Гавайских островах в ходе выполнения проекта по наблюдению за распространением гонореи в США (GISP — Gonococcal Isolate Surveillance Project) [7].

Для контроля над распространением антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* в мире приняты глобальные программы ВОЗ, национальные программы в США, Великобритании, странах Азиатско-Тихоокеанского региона и др. [8–10]. В Российской Федерации изучение резистентности *N. gonorrhoeae* проводится с 2002 года в рамках мероприятий федеральной целевой программы (ФЦП) «Предупреждение и борьба с заболеваниями соци-

ального характера (2002–2006 годы)» подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем».

Для организации исследований по изучению резистентности гонококков к антимикробным препаратам (АМП) была разработана и внедрена система мониторинга, позволившая осуществить получение штаммов гонококка из всех федеральных округов Российской Федерации (рисунок 2).

Результаты изучения резистентности *N. gonorrhoeae* классическими микробиологическими методами показали наличие высокого уровня резистентности штаммов гонококка, полученных от больных из различных территорий Российской Федерации к пенициллину (72,4%), тетрациклину (67,2%) и ципрофлоксацину (55,1%) (рисунок 3). В то же время в соответствии с рекомендациями ВОЗ эмпирическое применение АМП для лечения гонореи возможно в случаях, когда резистентность к нему не превышает 3–5%. В связи с этим перечисленные выше АМП были исключены из схем лечения гонорейной инфекции.

Исследования показали наличие высокой чувствительности изученных штаммов *N. gonorrhoeae* к спектиномицину — 95,5%, макролидам (азитромицину) — 98,7%, цефалоспорином (цефтриаксон) — 100%.

В то же время в литературе появились единичные сообщения о выявлении резистентных штаммов к цефалоспорином III поколения [11–12].

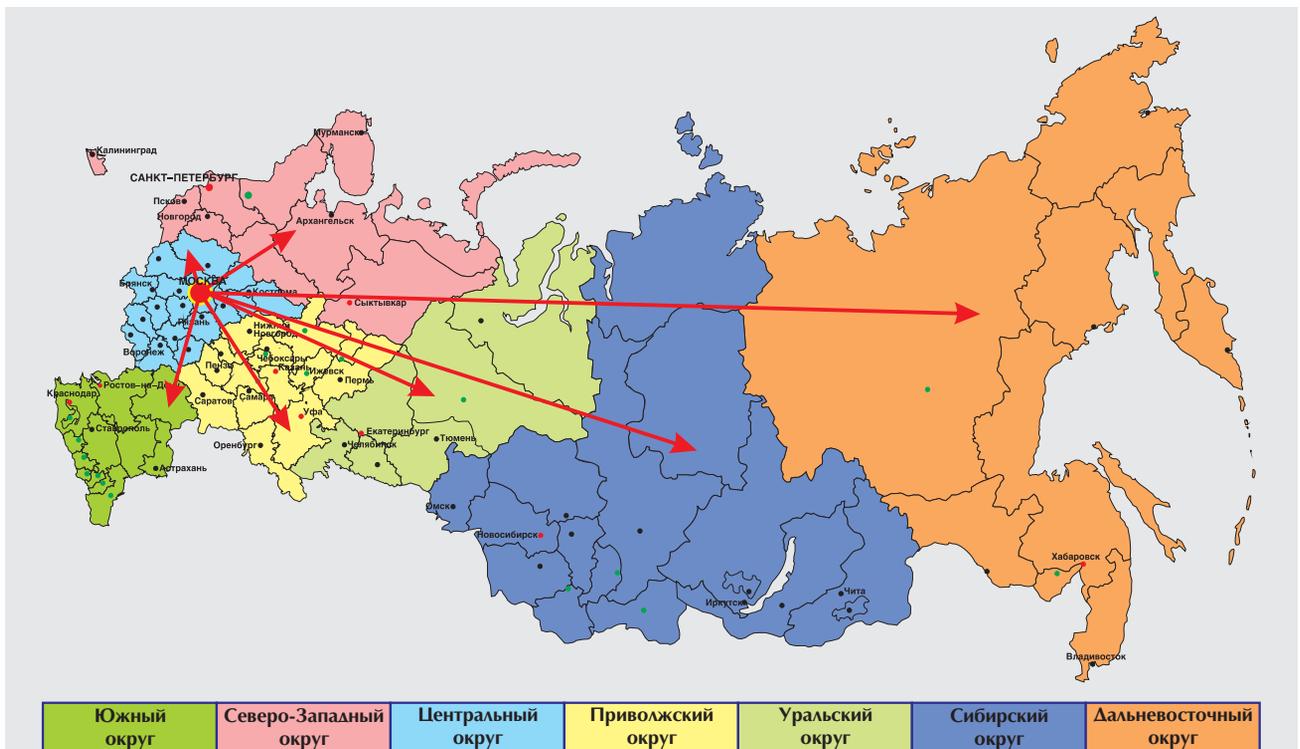


Рис. 2. Субъекты Российской Федерации, принимающие участие в мониторинге антибиотикорезистентности гонококка.

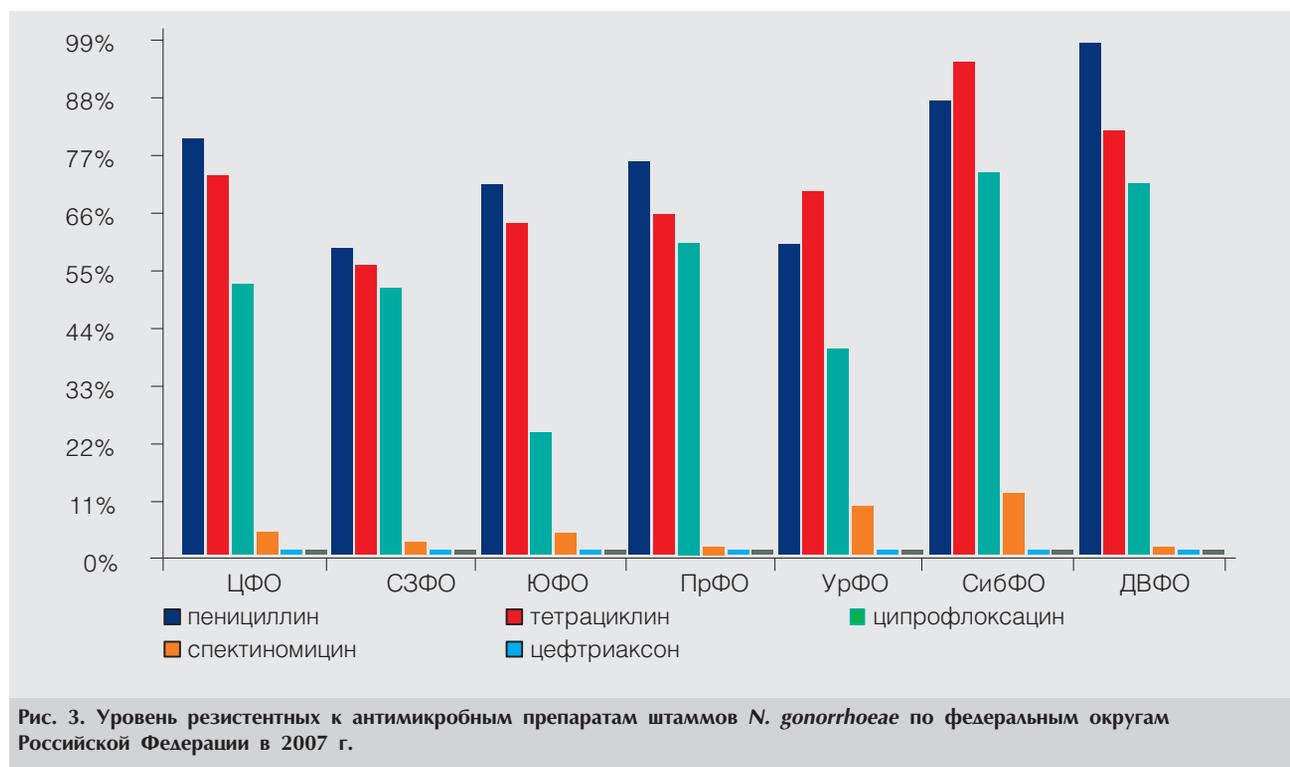


Таблица 4

Результаты проведения мониторинга антибиотикорезистентности гонококка на территории Российской Федерации с изучением микробиологических показателей, генотипирования и определения маркеров резистентности молекулярно-генетическими методами в 2007 году

Рекомендации по выбору антибактериальных препаратов для лечения гонококковой инфекции в федеральных округах Российской Федерации

Рекомендации	Антимикробные препараты	Число чувствительных штаммов, %
Центральный федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	цефтриаксон цефиксим азитромицин	100
Рекомендовано к назначению после определения чувствительности к ним <i>N.gonorrhoeae</i>	спектиномицин	94,9
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	пенициллин	20,3
	тетрациклин	27,1
	ципрофлоксацин	47,5
Северо-Западный федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	цефтриаксон цефиксим азитромицин	100
Рекомендовано к назначению после определения чувствительности к ним <i>N.gonorrhoeae</i>	спектиномицин	97,1

**Рекомендации по выбору антибактериальных препаратов для лечения гонококковой инфекции
в федеральных округах Российской Федерации**

Рекомендации	Антимикробные препараты	Число чувствительных штаммов, %
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	тетрациклин	43,7
	пенициллин	40,8
	ципрофлоксацин	48,5
Южный федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	цефтриаксон цефиксим азитромицин	100
Рекомендовано к назначению после определения чувствительности к ним <i>N.gonorrhoeae</i>	спектиномицин	96
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	пенициллин	28
	тетрациклин	36
	ципрофлоксацин	76
Приволжский федеральный округ		
Рекомендованно для лечения гонококковой инфекции	цефтриаксон цефиксим азитромицин	100
Рекомендованно к назначению после определения чувствительности к ним <i>N.gonorrhoeae</i>	спектиномицин	97,3
Не рекомендованно для лечения гонококковой инфекции	пенициллин	24
	тетрациклин	34,3
	ципрофлоксацин	39,7
Уральский федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	цефтриаксон цефиксим азитромицин	100
Рекомендовано к назначению после определения чувствительности к ним <i>N.gonorrhoeae</i>	спектиномицин	90
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	пенициллин	40
	тетрациклин	30
	ципрофлоксацин	60
Сибирский федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	цефтриаксон цефиксим	100
Рекомендовано к назначению после определения чувствительности к ним <i>N.gonorrhoeae</i>	спектиномицин	86,8
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	тетрациклин	5,3
	пенициллин	13,1
	ципрофлоксацин	26,3
	азитромицин	86,8

Рекомендации по выбору антибактериальных препаратов для лечения гонококковой инфекции в федеральных округах Российской Федерации

Рекомендации	Антимикробные препараты	Число чувствительных штаммов, %
Дальневосточный федеральный округ		
Рекомендовано для лечения гонококковой инфекции:	цефтриаксон	100
	цефиксим	100
	азитромицин	100
	спектиномицин	98,8
Рекомендовано к назначению после определения чувствительности к ним <i>N.gonorrhoeae</i>	-	-
Не рекомендовано для лечения гонококковой инфекции	пенициллин	2,3
	тетрациклин	18,9
	ципрофлоксацин	28,9

Появление штаммов гонококков со сниженной чувствительностью к цефалоспорином III поколения является крайне негативной тенденцией, так как в случае широкого распространения этого явления возможности эффективной этиотропной терапии гонореи будут сведены к минимуму, что, в свою очередь, приведет к увеличению частоты случаев неудач лечения и активизации эпидемического процесса распространения гонореи.

Исследованиями установлено, что уровень резистентности возбудителя гонореи к АМП в федеральных округах РФ существенно различался. Наиболее высокий процент резистентных к АМП штаммов *N.gonorrhoeae* был зарегистрирован в Си-

бирском и Дальневосточном федеральных округах (рисунок 3).

Полученные результаты явились основанием для разработки схем лечения гонорейной инфекции в федеральных округах с учетом чувствительности возбудителя к АМП (таблица 4).

В рамках реализации ФЦП в 2004–2007 гг. кроме оценки распространения среди гонококков антибактериальной резистентности были также изучены механизмы этого явления. Для этого с применением современных молекулярных методов проводили детекцию основных маркеров резистентности (См. табл. 5).



Рис. 4. Результаты серотипирования *N. gonorrhoeae* классическими методами.

Таблица 5

Маркеры резистентности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам

Группы антимикробных препаратов	Гены, ответственные за формирование резистентности АМП
Пенициллины	penA, penA, penB, bla
Фторхинолоны	gyrA, parC
Тетрациклины	rpsJ, tetM
Спектиномицин	16SPHK

В результате проделанной работы было установлено, что устойчивость к пенициллину в большинстве случаев была обусловлена различными комбинациями хромосомных мутаций:

- в генах пенициллинсвязывающих белков (penA и penB), что приводит к снижению аффинности антибиотика к мишени его действия;
- в генах пориновых каналов (penA), что приводит к снижению транспорта антибиотика внутрь бактериальной клетки;

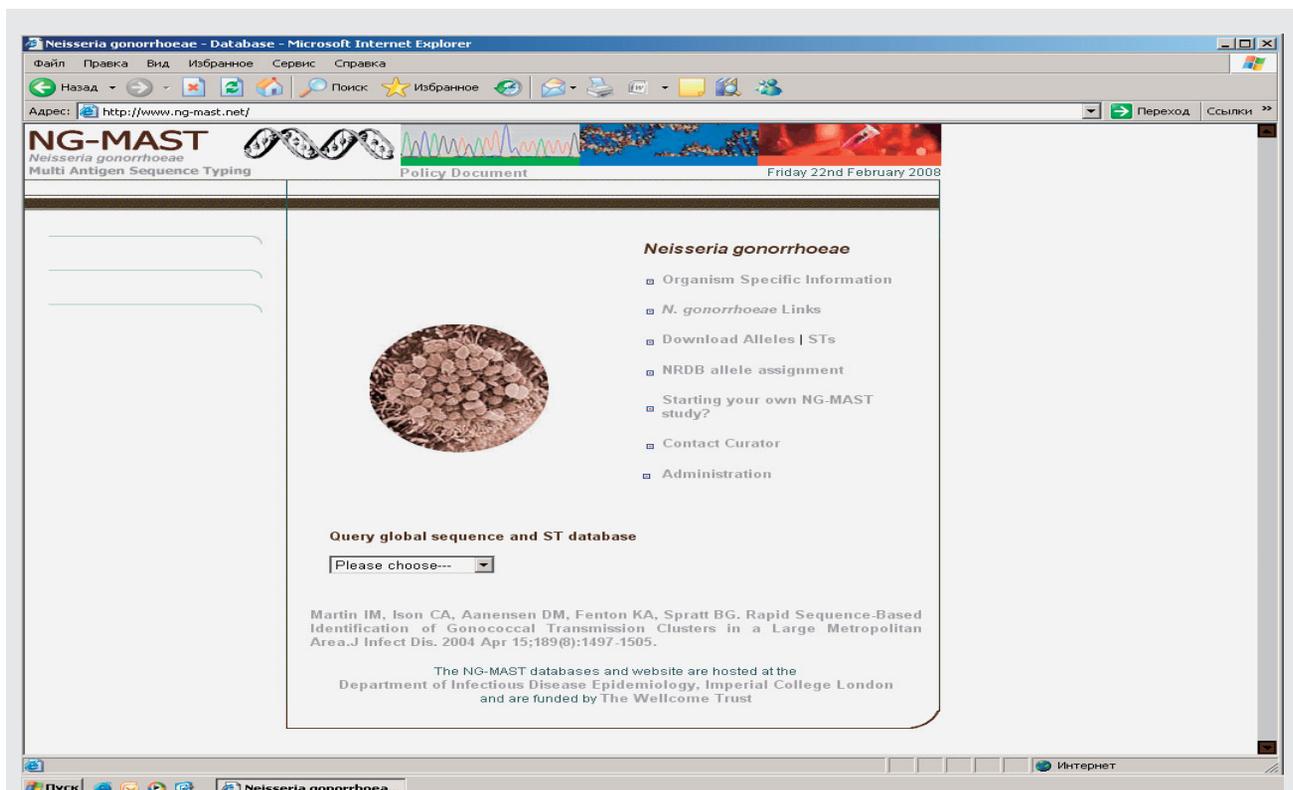
- в генах, регулирующих активность системы активного выведения экзогенных соединений из бактериальной клетки (mtrR), что приводит к усилению эффлюкса антибиотика.

Устойчивость к тетрациклину в большинстве случаев была обусловлена также комбинациями хромосомных мутаций:

- в генах рибосомального белка (rpsJ), приводящих к снижению аффинности антибиотика к мишени действия;
- в генах пориновых каналов (penA), что приводит к снижению транспорта антибиотика внутрь бактериальной клетки;
- в генах, регулирующих активность системы активного выведения экзогенных соединений из бактериальной клетки (mtrR), что приводит к усилению эффлюкса антибиотика.

Устойчивость к ципрофлоксацину во всех случаях была обусловлена мутациями в генах мишеней действия хинолоновых препаратов — ДНК-гиразы (ген gyrA) и топоизомеразы IV (ген parC).

Накопленный опыт при проведении исследований по изучению механизмов резистентности *N. gonorrhoeae* позволил нам с 2007 года приступить



Department of Infectious Disease Epidemiology Imperial College London
 Департамент инфекционных болезней и эпидемиологии
 Имперского колледжа Великобритании

Рис. 5. Электронная база данных NG-MAST.

к изучению причин и механизмов возникновения резистентности к АМП *S. trachomatis* и *T. pallidum*.

С использованием классического метода серотипирования (*por*-типирования) было показано, что изученные штаммы *N. gonorrhoeae* подразделялись на два основных серовара: P1A и P1B серовары. Для P1A серовара характерно развитие диссеминированной формы гонококковой инфекции, а для P1B — резистентность к антибиотикам. В результате исследования нуклеотидного полиморфизма *Por*-гена *N. gonorrhoeae* была выявлена гетерогенность выделенных штаммов *N. gonorrhoeae* с преобладанием среди них штаммов, относящихся к P1B серовару (89,2% штаммов), ассоциированному с мультирезистентностью к антибактериальным препаратам, над штаммами, относившимися к P1A серовару (10,8%) (рисунок 4).

Для более детального изучения серотипов разрешающей способности классических серологических и ранних молекулярных методов (*por*- и *ora*-типирования) оказалось недостаточно.

Наиболее перспективным методом, обеспечивающим максимальную разрешающую способность и воспроизводимость, является NG-MAST (NG-MAST-типирование — *Neisseria gonorrhoeae* — multi-antigen-sequence-typing) — международно принятый метод молекулярного типирования гонококка.

Принципом метода является одновременное определение нуклеотидных последовательностей двух генов трансферрин-связывающего белка (*tbp*) и гена поринового канала (*por*) — (сиквенс тип) *N. gonorrhoeae*.

Метод NG-MAST позволяет получить индивидуальную генетическую характеристику изучаемых штаммов и выявлять наличие их клонального родства.

Результаты типирования штаммов *N. gonorrhoeae*, проведенные в различных странах мира, вносятся в единую электронную базу данных (NG-MAST), которую ведет Департамент инфекционных болезней и эпидемиологии Имперского колледжа Великобритании (рисунок 5).

В настоящее время в ней содержатся сведения о 3000 описанных сиквенс-типах *Neisseria gonorrhoeae*. Результаты NG MAST типирования штаммов *N. gonorrhoeae*, проведенного нами, позволили внести в указанную базу данных более 100 сиквенс-типов штаммов *N. gonorrhoeae*. Исследования показали, что 30% штаммов, выявленных от больных из различных территорий РФ, соответствовали известным и описанным ранее в других странах сиквенс-типам. 70% относилось к новым, ранее не описанным сиквенс-типам. Этот факт указывает на то, что на территории РФ циркулируют специфичные только для России и не встречающиеся в других регионах мира штаммы возбудителя.

Наличие таких штаммов *N. gonorrhoeae* определяет необходимость создания национальных клини-

ческих рекомендаций лечения гонорейной инфекции, имеющих отличия от европейских руководств.

Накопление объема информации о молекулярных сиквенс-типах штаммов гонококков от больных из разных регионов Российской Федерации позволит:

- установить клональное родство отдельных штаммов *N. gonorrhoeae*;
- проследить эпидемиологическую цепочку путей заражения;
- установить не только пути распространения инфекции, но и выявить половых партнеров и источники заражения.

В целом результаты исследований механизмов резистентности возбудителя гонореи и его типирования могут явиться основанием для разработки молекулярных методов диагностики и прогнозирования развития резистентности, а также для создания новых фармакологических препаратов.

Использование современных биомедицинских технологий позволяет решать эпидемиологические задачи по контролю над распространением гонококковой инфекции и определять рациональные подходы к терапии больных.

В настоящее время нами разрабатывается метод молекулярного типирования и оценки клонального родства возбудителей урогенитального хламидиоза и сифилиса (*C. trachomatis*, *T. pallidum*).

Ограниченность доступных лабораторных методов диагностики не позволяет определить роль выявляемых микроорганизмов в развитии воспалительных процессов в урогенитальной сфере. Одними из наиболее частых микробиологических исследований являются мазок из влагалища у женщин и соскоб из уретры у мужчин. В обычной практике лаборатории сообщают о выделении 2–3 видов бактерий, что, конечно, не идет ни в какое сравнение с их реальным видовым разнообразием. В результате этого врач, не получив истинной информации об этиологии патологического процесса, вынужден установить больному диагноз типа «негонококковый уретрит» либо «вульвовагинит неясной этиологии» и др. и назначить лечение без реального обоснования.

С появлением современных биомедицинских технологий стала возможна идентификация бактериальной микрофлоры и изучение ее роли в развитии урогенитальной патологии. Реальная перспектива этих исследований связана с развитием метагеномных технологий.

Под бактериальной метагеномикой понимают технологии детекции и идентификации всего разнообразия генов микроорганизмов в образце из определенной экологической ниши, к которой можно отнести урогенитальный тракт человека.

Появление технологий метагеномных исследований тесно связано с эволюцией методов молекулярной биологии, важнейшим этапом которой была успешная реализация проекта по расшифровке генома человека. Этот проект стал основным стимулом

разработки высокопроизводительных методов секвенирования огромных массивов ДНК. Приложение разработанных методов к решению микробиологических задач позволило показать, что реальное разнообразие мира микробов намного превосходит их количество, выявляемое с использованием классических бактериологических методов культивирования. После появления методов детекции бактерий и определения их таксономической принадлежности без культивирования на искусственных питательных средах стало очевидно, что большинство бактерий относится к «некультивируемым».

Эти факты, в свою очередь, послужили основанием для формирования глобальной метагеномной инициативы — амбициозного проекта, направленного на оценку всего разнообразия бактерий, населяющих земной шар и предложенного в 2007 г. Национальным исследовательским советом США. (2007 — U.S. National Academies, National Research Council (NRC).

Одной из составляющих глобальной метагеномной инициативы явился Проект «Микробиом человека», направленный на «инвентаризацию» бактерий, населяющих отдельные биологические ниши в организме человека.

Технология метагеномных исследований по оценке биологического разнообразия микроорганизмов включает несколько этапов:

- выделение тотальной ДНК из образца биологического материала и получение небольших фрагментов геномной ДНК отдельных микроорганизмов после обработки тотальной ДНК ферментами — рестриктазами;
- создание метагеномных библиотек путем клонирования фрагментов геномной ДНК в суррогатных микроорганизмах (как правило, для этого используется *E.coli*) и их амплификации;
- скрининг метагеномных библиотек путем секвенирования полученных ампликонов, определения нуклеотидной последовательности искомым участкам ДНК и их сопоставления с международными базами данных.

Первые результаты метагеномных исследований микрофлоры, населяющей различные биотопы организма человека, в том числе и урогенитальный тракт, дали впечатляющие результаты.

При исследовании микрофлоры влагалища пяти здоровых женщин оказалось, что представления о доминировании лактобактерий у здоровых женщин не всегда соответствуют действительности. При этом у каждой из обследованных женщин во влагалище доминировали различные виды бактерий (*Atopobium vaginae*, бактерии рода *Megasphaera*, *Leptotrichia sp.*, *Peptostreptococcus sp.*, *Veillonella sp.*). Еще более поразительным было обнаружение ДНК не известных и не описанных ранее бактерий (рисунок 6).

На рисунке 6 приведен далеко не полный перечень наиболее часто встречающихся бактерий, ДНК которых была обнаружена в ходе одного из исследований бактериального вагиноза [13]. Следует обратить внимание на то, что значительная часть бактерий относится к некультивируемым. Тогда как выявление всех даже культивируемых бактерий является сложной, а иногда и недоступной задачей для лабораторий, располагающих высокопрофессиональными кадрами и оснащенных современным оборудованием.

На рисунке 7 приведено сравнение результатов трех метагеномных исследований микрофлоры предстательной железы [14]. Полученные данные подвергают сомнению существующее представление об этиологии и патогенезе простатита, т.к. высокая частота обнаружения разнообразной бактериальной флоры требует пристального изучения ее роли в физиологии и патологии предстательной железы.

С 2007 года нами проводятся метагеномные исследования микробиоты урогенитального тракта. Основными задачами исследования являются:

- изучение всего микробиологического разнообразия флоры, населяющей урогенитальный тракт;
- изучение этиологической роли микрофлоры в развитии урогенитальной патологии;
- изучение горизонтального обмена генетической информацией между микроорганизмами, населяющими урогенитальный тракт, в том числе генов, ответственных за развитие резистентности.

<i>Lactobacillus crispatus</i>
<i>L. jensenii</i>
<i>L. gallinarum</i>
<i>L. gasseri</i>
<i>L. vaginalis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. lugdunensis</i>
<i>Clostridium perfringens</i> (96%) AB045286
<i>Ureaplasma parvum</i>
<i>L. iners</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
Uncultured AB034121 (90.6%) (BVAB1)
Uncultured AF407407 (90.9%) (BVAB2)
Uncultured ULO278163 (92.99%) (BVA B3)
<i>Atopobium vaginae</i>
<i>Leptotrichia amnionii</i>
<i>Megasphaera elsdenii</i> (93.8%) AY038994
<i>M. micronuciformis</i> (94.6%) AF473833
<i>Eggerthella hongkongensis</i> (91.8%) AY288517
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Dialister species (α)</i>
<i>Dialister species (β)</i> (94.8%) AF371693
<i>Sneathia sanguinegens</i>
<i>Prevotella</i> genogroup 1
<i>Prevotella</i> genogroup 2
<i>Prevotella</i> genogroup 3
<i>P. bivia</i>
<i>P. buccalis</i>
<i>P. dentalis</i> (93.2%) X81876
<i>P. disiens</i>
<i>P. oulorum</i> (90.6%) L16472
<i>P. shahii</i> (90.7%) AB108825
Uncultured 4C28d-23 (91.2%) AB034149
Candidate division TM7 (93.7%) AF125206
<i>Mobiluncus mulieris</i>
<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>
<i>Peptoniphilus species</i>
<i>Peptostreptococcus micros</i> (97.8%) AF542231
<i>Gemella bergeriae</i> (95.8%) Y13365
<i>Aerococcus species</i>
<i>Anaerococcus tetradius</i>
Uncultured (89.8%) AF371910
Uncultured (88.4%) AJ400235
<i>Veillonella species</i>

Рис. 6. Перечень бактерий, выявленных с помощью метагеномных исследований [13].

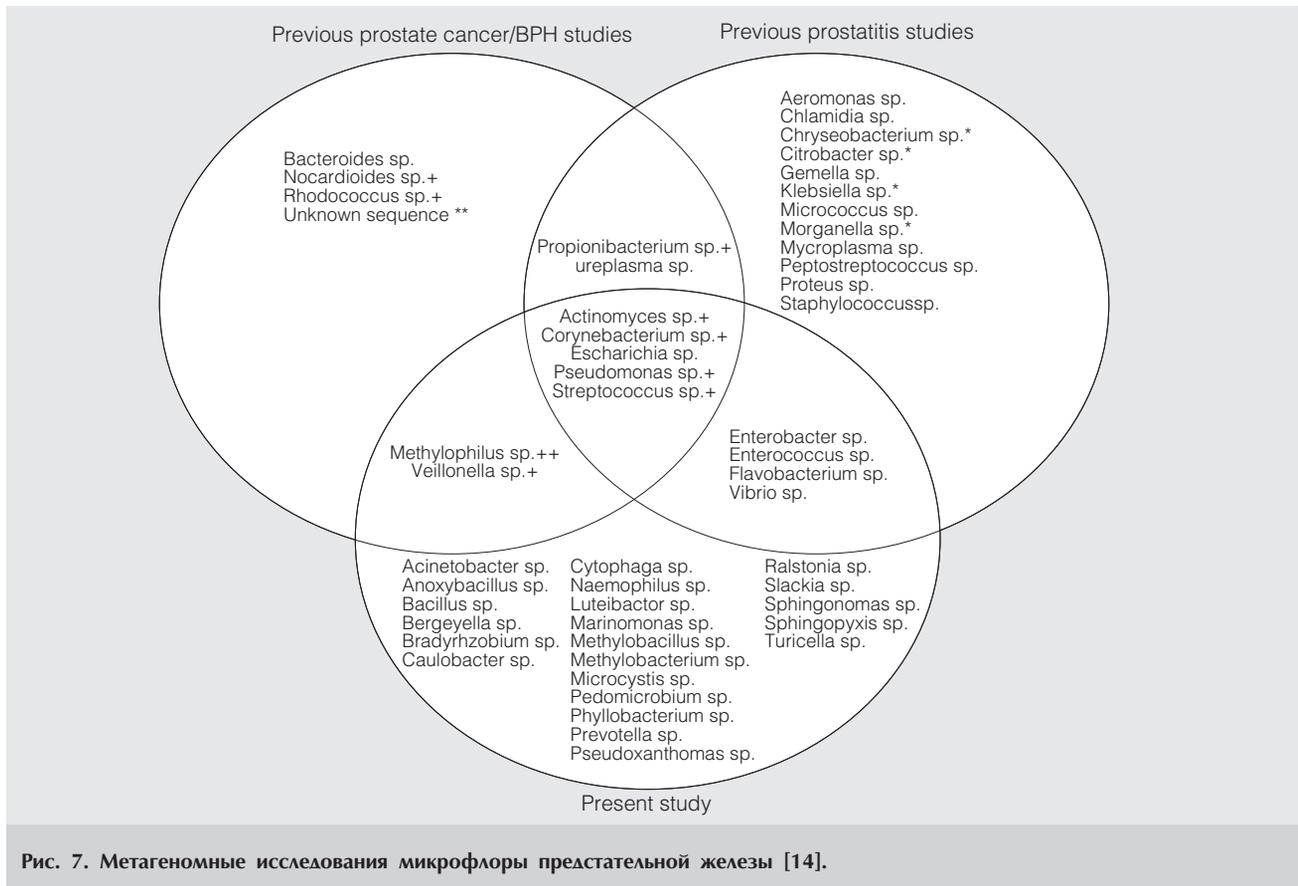


Рис. 7. Метагеномные исследования микрофлоры предстательной железы [14].

Сегодня говорить о практическом применении результатов метагеномных исследований пока еще рано. Предстоит достаточно длительный период накопления, систематизации и анализа данных. Однако уже сейчас ясно, что речь идет о принципиально новой микробиологии.

Благодаря наличию современных прогрессивных технологий (молекулярной биологии, геномике, протеомике, метагеномике, биоинформатике) в настоящее время существуют реальные возможности для решения актуальных задач современной медицинской науки в изучении инфекций, передаваемых половым путем.

Литература

- Martin I. M., Hoffmann S., Ison C. A. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J Antimicrob Chemother.* — 2006. Vol. 58. — P. 587–593.
- Centers for Disease Control and Prevention 2006. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2005. Atlanta, G.A., U.S.: Department of Health and Human Services, November 2006. Ref Type: Report.
- Tapsall J. W., Limnios E. A., Murphy D.; Australian Gonococcal Surveillance Programme. Analysis of trends in antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Australia, 1997–2006 // *J. Antimicrob.* — 2008. — Vol. 61(1). — P. 150–155.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2007. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2006. Atlanta, GA., U.S.: Department of Health and Human Services, November 2007.
- Shigemura K., Okada H., Shirakawa T. et al. Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in Hyogo and Osaka, Japan // *Sex Transm Infect.* — 2004. — Vol. 80. — P. 105–107.
- Tapsall J. W. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* // WHO/CDS/CSR/DRS/2001.3. — 2001. World Health Organization. Ref Type: Report.
- Centers for Disease Control and Prevention. Decreased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones — Ohio and Hawaii, 1992–1994 // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* — 1994. — Vol. 43. — P. 325–327.
- Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 2000 // *Commun Dis Intell.* — 2001. Vol. 25. — P. 274–276.
- Gonococcal Isolate Surveillance Project, Annual Report 2001. CDC 2002.
- Martin I.M., Hoffmann S., Ison C.A. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe // *J Antimicrob Chemother.* — 2006. — Vol. 58. P. 587–593.
- Ameyama S., Onodera S., Takahata M. et al. Mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 Gene (*penA*) in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46. — P. 3744–3749.
- Wang S. A., Lee M. V., O'Connor N. et al. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to cefixime—Hawaii, 2001 // *Clin Infect Dis.* 2003. — Vol. 37. — P. 849–852.
- Fredericks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis // *N Engl J Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 1899–1911.
- Sfanos K.S., Sauvageot J., Fedor H.L. et al. A molecular analysis of prokaryotic and viral DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer indicates the presence of multiple and diverse microorganisms // *Prostate.* — 2008. — Vol. 68. P. 306–320.

Поступила в редакцию 17.03.2008.

ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ВРАЧЕБНОЙ КОСМЕТОЛОГИИ И ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

КУБАНОВА А.А., ПАНОВА О.С., МАРТЫНОВ А.А.

Procedural and institutional aspects of medical cosmetology and aesthetic medicine

KUBANOVA A.A., PANOVA O.S., MARTYNOVA A.A.

ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росмедтехнологий», г. Москва
Общество эстетической медицины России, г. Москва

В статье изложены современные требования к организации оказания косметологической помощи населению Российской Федерации, а также предложены механизмы по ее дальнейшему развитию.

Ключевые слова: косметология, стандартизация, лицензирование, сертификация, классификатор.

The modern legislative requirements to render cosmetological assistance to populace of Russian Federation, as well as the mechanisms of its further development are proposed in this paper.

Key words: cosmetology, standardization, licensing, certification, classified index.

В настоящее время под косметологией принято понимать область клинической медицины, изучающую характер и механизмы возникновения косметических дефектов и разрабатывающую способы их устранения, маскировки и профилактики.

Циркуляром Минздрава РСФСР от 17.03.1983 № 55-65 сл. органы управления здравоохранением всех краев и областей РСФСР получили для руководства и исполнения приказ Минздрава СССР от 28.12.1982 № 1290 «О мерах по улучшению косметологической помощи населению» [1], который до настоящего времени наряду с другими нормативными правовыми актами и методическими документами используется при организации оказания косметологической помощи населению Российской Федерации. При этом следует учитывать, что в соответствии с пунктом 2 раздела II Конституции Российской Федерации, а также Законом Российской Федерации от 24 октября 1990 г. № 263-1 «О действии актов органов Союза ССР на территории РСФСР» [2] нормативные правовые акты СССР, официально не отмененные, действуют на территории Российской Федерации в части, не противоречащей Конституции Российской Федерации и иным нормативным правовым актам Российской Федерации.

Основная заслуга указанного документа заключается в упорядочении организации оказания косметологической помощи населению на территории всей страны, определении структуры и функциональных нагрузок отдельных специалистов косметологических лечебниц (отделений, кабинетов),

выделении отдельных структурных подразделений, в том числе в виде юридических лиц, для оказания косметологической помощи.

До выхода в свет указанного документа косметологическая помощь (ее медицинская и коммунальная составляющие) оказывалась как в специально образованных косметических учреждениях, так и за их пределами. При этом следует отметить, что государственных косметологических лечебниц до определенного времени в России не существовало.

Первым специально образованным косметологическим учреждением в стране стал Институт врачебной косметики, открывшийся в 1910 г. в г. Москве. В последующем работы и услуги по косметологии осуществлялись как во врачебно-косметологических учреждениях, так и в отдельно сохранившихся до наших дней косметических (немедицинских) кабинетах при парикмахерских, банях и организациях бытового обслуживания. Заниматься уходом за лицом и телом в России с 1908 года разрешалось только выпускникам школ массажа и врачебной гимнастики.

К середине XX столетия в обществе сформировалась высокая потребность в косметологических услугах, спрос способствовал открытию большого числа косметологических кабинетов, отделений и отдельных лечебниц. Однако состояние оказания косметологической помощи оставляло желать лучшего.

Стоит отметить, что до настоящего времени сохраняются некоторые разночтения и непонимание вопросов организации оказания косметологической помощи, в особенности ее медицинской составляющей. В значительной степени этому способствует несовершенство действующих классификаторов

экономической деятельности и отсутствие единых лицензионных требований к осуществлению косметологической помощи.

Начавшаяся в 2004 году административная реформа повлекла за собой мощные процессы модернизации системы оказания медицинской помощи, в том числе косметологической.

Основные структурные преобразования были определены Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 [3] и Федеральными законами от 6 октября 1999 г. № 184-ФЗ «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» [4] и от 6 октября 2003 г. № 131-ФЗ «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации» [5].

В ходе модернизации системы здравоохранения Российской Федерации организация оказания медицинской помощи была разделена на три самостоятельных уровня — федеральный, государственный и муниципальный. В структуре медицинской помощи выделены четыре основных взаимосвязанных звена: первичная медико-санитарная помощь, скорая медицинская помощь, неотложная медицинская помощь, а также специализированная медицинская помощь, одним из разделов которой является косметологическая медицинская помощь.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается гражданам при заболеваниях, требующих специальных методов диагностики, лечения и использования сложных, уникальных или ресурсоемких медицинских технологий.

Также Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан определено, что специализированная медицинская помощь оказывается врачами-специалистами. Стандарты и порядок оказания медицинской помощи устанавливаются федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения.

Финансовое обеспечение оказания косметологической помощи за счет бюджетных средств не предусмотрено, за исключением случаев проведения реконструктивно-пластических операций, направленных на восстановление трудоспособности.

В соответствии с разграничениями полномочий в сфере здравоохранения произошли изменения в структуре организации медицинской помощи, что потребовало изменения отраслевой нормативно-правовой базы, регулирующей порядок оказания медицинской помощи в целом. В первую очередь Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации (далее — Министерство) была пересмотрена номенклатура органи-

заций здравоохранения, поскольку в соответствии с полномочиями различных уровней власти ими должны финансироваться из соответствующего бюджета только те организации здравоохранения, которые выполняют свойственные им функции.

В связи с этим кардинально изменился подход к формированию номенклатуры организаций здравоохранения, который должен соответствовать уровню бюджетного финансирования и видам оказываемой медицинской помощи, в соответствии с возложенными на определенный уровень государственной и муниципальной власти полномочиями.

Вплоть до 2005 года единой номенклатурой государственных и муниципальных учреждений здравоохранения предусматривалась возможность организации оказания косметологической помощи в косметологической лечебнице (приказ Минздрава России от 3 июня 2003 г. № 229 «О единой номенклатуре государственных и муниципальных учреждений здравоохранения») [6].

Приказом Министерства от 7 октября 2005 г. № 627 [7] была утверждена Единая номенклатура государственных и муниципальных учреждений здравоохранения (далее — номенклатура) на основе принципов разграничения полномочий и предметов ведения в сфере здравоохранения, а также даны рекомендации руководителям федеральных органов исполнительной власти, имеющим подведомственные учреждения здравоохранения, руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации по приведению наименования учреждений здравоохранения в соответствии с новой номенклатурой.

Организация оказания косметологической медицинской помощи в соответствии с новой номенклатурой стала возможной лишь в таких государственных медицинских учреждениях, как центр специализированных видов медицинской помощи, либо в виде косметологического отделения (кабинета) в составе кожно-венерологического диспансера, задачи, структура и функции которого определены приказом Минздрава России от 30 июля 2001 г. № 291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем» [8].

Одним из необходимых условий осуществления услуг по медицинской косметологии является наличие лицензии на осуществление медицинской деятельности. Процессы структурной перестройки системы здравоохранения оказали значительное влияние и на порядок лицензирования медицинской деятельности.

Основные принципы лицензирования определены Федеральным законом от 8 августа 2001 г. № 128-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» [9] и включают единство экономического пространства, единый порядок лицензирования, единые лицензионные требования и условия, а так-

же гласность, открытость и соблюдение законности при осуществлении процедуры лицензирования.

В соответствии с вышеуказанным федеральным законом Правительством Российской Федерации издано, в том числе постановление от 22 января 2007 г. № 30 «Об утверждении положения о лицензировании медицинской деятельности» [10], в котором определен круг грубых нарушений лицензионных требований и условий, предполагающих наложение на совершивших административного взыскания или приостановления лицензии решением суда. Общая схема лицензирования медицинской деятельности включает Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития и её территориальные органы в субъектах Российской Федерации, а также комиссии по лицензированию медицинской деятельности, решения которых носят для лицензирующего органа рекомендательный характер.

Лицензионными требованиями и условиями в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 22 января 2007 г. № 30 [10] при осуществлении медицинской деятельности в целом являются:

- а) наличие у соискателя лицензии (лицензиата) принадлежащих ему на праве собственности или на ином законном основании зданий, помещений, оборудования и медицинской техники, необходимых для выполнения работ (услуг), соответствующих установленным к ним требованиям;
- б) наличие у руководителя или заместителя руководителя юридического лица либо у руководителя структурного подразделения, ответственного за осуществление лицензируемой деятельности, — соискателя лицензии (лицензиата) высшего (среднего — в случае выполнения работ (услуг) по доврачебной помощи) профессионального (медицинского) образования, послевузовского или дополнительного профессионального (медицинского) образования и стажа работы по специальности не менее 5 лет;
- в) наличие у индивидуального предпринимателя — соискателя лицензии (лицензиата) высшего (среднего — в случае выполнения работ (услуг) по доврачебной помощи) профессионального (медицинского) образования, послевузовского или дополнительного профессионального (медицинского) образования и стажа работы по специальности не менее 5 лет;
- г) наличие в штате соискателя лицензии (лицензиата) или привлечение им на ином законном основании специалистов, необходимых для выполнения работ (услуг), имеющих высшее или среднее профессиональное (медицинское) образование и сертификат специалиста, соответствующие требованиям и характеру выполняемых работ (услуг);
- д) повышение квалификации специалистов, осуществляющих работы (услуги), не реже одного раза в 5 лет;
- е) соблюдение лицензиатом медицинских технологий при осуществлении медицинской деятельности, разрешенных к применению в порядке, установленном законодательством Российской Федерации;
- ж) соблюдение лицензиатом санитарных правил при осуществлении им медицинской деятельности;
- з) обеспечение лицензиатом при осуществлении медицинской деятельности контроля за соответствием качества выполняемых медицинских работ (услуг) установленным требованиям (стандартам);
- и) соблюдение лицензиатом правил предоставления платных медицинских услуг, утвержденных в установленном порядке;
- к) наличие в штате соискателя лицензии (лицензиата) специалистов, осуществляющих техническое обслуживание медицинской техники, или наличие у соискателя лицензии (лицензиата) договора с организацией, имеющей лицензию на осуществление этого вида деятельности;
- л) ведение лицензиатом при осуществлении медицинской деятельности учетной и отчетной медицинской документации.

В процессе осуществления надзорных функций лицензионный контроль осуществляется по трем основным направлениям: соблюдение прав собственности и авторских прав, поддержание надлежащего уровня профессиональной подготовки специалистов и уровня материально-технического обеспечения учреждений и организаций.

В марте–апреле 2005 года Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития осуществлялись плановые проверки соблюдения лицензионных требований и условий организациями, осуществляющими медицинскую деятельность на базе салонов красоты и фитнес-центров г. Москвы. Из 22 организаций, осуществлявших на момент проверки медицинскую деятельность, в 18 были выявлены нарушения лицензионных требований и условий как в части непредставления документов, подтверждающих право собственности, так и в части несоблюдения организационно-технических, материально-технических условий и профессиональной подготовки специалистов. Среди нарушений, выявленных в ходе осуществления плановых проверок, наиболее типичными были:

- отсутствие лицензии на право осуществления медицинской и/или фармацевтической деятельности;
- использование не сертифицированных в установленном порядке косметологических препаратов;
- использование медицинских технологий, не зарегистрированных в установленном порядке (плацентарная терапия, диплоидные клетки человека, омоложение собственными аутологичными

- ми клетками пациента, мезолифтинг, применение фибробластов при мезотерапии, прессотерапия и др.);
- использование коммерческих наименований для большинства медицинских программ (технологий), что не позволяет оценить их медицинскую значимость («платиновое тело», «ионный дом», комплексная ионная программа «тело + капельница», «минеральная гипсовая программа» и т.д.);
 - нарушение совместимости используемых методов и соответствующих им косметических препаратов;
 - осуществление продажи косметических препаратов (концентраты «Эмбриобласт», «Жидкий ДНК», плацента, амниотическая жидкость) и изделий медицинского назначения (шприцы, иглы) без соответствующей лицензии;
 - отсутствие документов, подтверждающих специальную подготовку специалистов;
 - несоответствие организационно-технических, санитарно-эпидемиологических, материально-технических и противопожарных требований условиям осуществления медицинской деятельности.
- Объектами лицензирования медицинской деятельности являются: федеральные медицинские учреждения; медицинские организации, находящиеся в ведении субъектов Российской Федерации и муниципальных образований; частные медицинские организации.
- Как уже было изложено выше, в соответствии с действующими нормативными правовыми актами лицензируемые работы (услуги) по косметологии терапевтической и хирургической отнесены к специализированной медицинской помощи. Оказание данных работ (услуг) возможно при осуществлении

амбулаторно-поликлинической и стационарной медицинской помощи. Одновременно организация оказания работ (услуг) по косметологии терапевтической возможна при осуществлении санаторно-курортной помощи.

При этом отсутствует четкая принадлежность различных косметологических работ и услуг к различным видам экономической деятельности.

В некоторой степени этому способствуют утвержденные в установленном порядке классификаторы. Так объектами классификации Общероссийского классификатора услуг населению ОК 002-93 (ОКУН), введенного в действие с 1 января 1994 г. постановлением Госкомстата России от 28.06.1993 № 163 [11], являются услуги населению, оказываемые предприятиями и организациями различных организационно-правовых форм собственности и гражданами-индивидуалами, использующими различные формы и методы обслуживания. В соответствии с ОКУН услуги, оказываемые косметологическими подразделениями, относятся к медицинским услугам. Одновременно услуги по консультации косметологом ОКУН отнесены к услугам розничной торговли (см. таблицу).

В соответствии с Общероссийским классификатором видов экономической деятельности (далее — ОКВЭД), утвержденным постановлением Госстандарта России от 6 ноября 2001 г. № 454-ст [12], выделяются услуги парикмахерских, косметических салонов и лечебных учреждений; услуги по косметической обработке, маникюру и педикюру. Также в рамках деятельности в области здравоохранения и оказания социальных услуг ОКВЭДом предусмотрена деятельность специализированных лечебных центров.

Таблица

Классификация услуг, оказываемых косметологическими подразделениями в соответствии с ОКУН

Код по ОКУН	Наименование услуг в соответствии с ОКУН
080000	5 Медицинские услуги, санаторно-оздоровительные услуги, ветеринарные услуги
081000	8 Медицинские услуги
081500	6 Услуги, оказываемые косметологическими подразделениями
081501	1 Услуги косметические
081502	7 Процедуры врачебные
081503	2 Электрохирургия
081504	8 Пластическая хирургия
120000	5 Услуги торговли и общественного питания, услуги рынков
121000	8 Услуги торговли
121100	1 Услуги розничной торговли
121114	8 Консультации диетологов, косметологов

При этом классификатором регламентировано оказание отдельных косметологических услуг в зависимости от вида учреждения:

I. Услуги, предоставляемые косметологическими поликлиниками, лечебницами и кабинетами.

Услуги косметические:

- волосолечение;
- грим вечерний и дневной;
- компресс лица;
- коррекция формы бровей пинцетом;
- маски;
- массаж головы, шеи, лица;
- наложение эпилинового пластыря (при облысении);
- чистка лица, шелушение лица;
- электроэпиляция.

II. Услуги, предоставляемые косметологическими поликлиниками, лечебницами и кабинетами.

Процедуры врачебные:

- криомассаж кожи;
- прокол мочек ушных раковин;
- удаление атеромы;
- удаление звездчатой ангиомы;
- удаление доброкачественных новообразований кожи;
- удаление ксантелазмы;
- удаление расширенных сосудов кожи;
- удаление угрей;
- удаление контагиозного моллюска.

III. Услуги, предоставляемые косметологическими поликлиниками, лечебницами и кабинетами.

Электрoхирургия:

- иссечение ксантелазмы;
- сглаживание рубцов;
- удаление атеромы;
- удаление импрегнации кожи методом электрокоагуляции;
- удаление импрегнации кожи методом шлифования;
- удаление морщин, оспенных знаков, татуировок, сосудистых пятен, рубцовых изменений, импрегнаций и прочих на любом участке тела методом шлифования.

IV. Услуги, предоставляемые косметологическими поликлиниками, лечебницами и кабинетами.

Пластическая хирургия:

- иссечение рубца;
- коррекция носа;
- коррекция после паралича, лицевого нерва (бровей, век, губ, щек);
- коррекция рубца после пластической операции;
- наркоз многокомпонентный при косметических операциях;
- премедикация и анестезиологическое пособие во время операции, выполняемой под местной анестезией;
- пластика при косметическом дефекте лица и различных частей тела;

- пластика при морщинах, складках и избытке мягких тканей (лба, век, углов глаз, щек, губы верхней, подбородка, шеи, лица, плеч, живота, бедер, поясничной области, ягодицы);
- пластика с миофасциопластикой при избытке мягких тканей (лица, шеи, живота);
- реконструкция верхней губы после устранения врожденной расщелины (односторонней, двухсторонней)
- реконструкция носа после устранения врожденной расщелины верхней губы (односторонней, двухсторонней);
- удаление доброкачественной опухоли (жира, жировика, татуировки, тела инородного).

Ответы на вопросы, касающиеся подготовки специалистов, осуществляющих работы (услуги по косметологии (терапевтической; хирургической), частично отражены в Общероссийском классификаторе специальностей по образованию (ОКСО), утвержденным постановлением Госстандарта России от 30.12.1993 № 296 [13]. Объектами его классификации являются группы специальностей, области знаний (наук), специальности среднего профессионального и высшего образования, направления подготовки (в высшем образовании), а также специализации. В разделе ОКСО, посвященном среднему профессиональному образованию, присутствует специализация «Парикмахерское искусство и декоративная косметика», а также специальность среднего профессионального образования «Сестринское дело» по разделу «Здравоохранение».

Отраслевыми нормативными правовыми актами федерального органа исполнительной власти в сфере здравоохранения определены требования к подготовке медицинских специалистов со средним медицинским образованием для допуска к осуществлению работ (услуг) по косметологии.

Приказом Минздрава России от 19 августа 1997 г. № 249 «О номенклатуре специальностей среднего медицинского и фармацевтического персонала» [14] предусмотрена подготовка специалистов со средним медицинским образованием по специальности «Сестринское дело». С целью подготовки медицинской сестры по косметологии, имеющей базовую специальность «Сестринское дело» приказом Минздрава России от 5 июня 1998 г. № 186 [15] предусмотрены циклы специализации и усовершенствования в системе дополнительного образования среднего медицинского персонала.

Процесс подготовки специалистов с высшим медицинским образованием, осуществляющих работы (услуги) по косметологии (терапевтической; хирургической), является более сложным и носит междисциплинарный характер.

Неоднократные попытки отдельных специалистов и общественных организаций ввести новую, искусственно обособленную специальность специалиста с высшим медицинским образованием «Кос-

метология» не нашли поддержки как в среде ведущих ученых страны, так и организаторов здравоохранения.

Подтверждением этого стало отсутствие принципиальных по данному вопросу изменений в приказе Минздрава России от 27 августа 1999 г. № 337 «О номенклатуре специальностей в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» [16].

В соответствии с лицензионными требованиями и условиями осуществления медицинской деятельности врачебные ставки косметологических подразделений должны укомплектовываться штатными сотрудниками:

- для косметологии терапевтической — специалистом с высшим медицинским образованием по специальности «Дерматовенерология» (040104), прошедшим последнюю специализацию;
- по косметологии терапевтической — по дерматокосметологии и физиотерапии (040124)
- по косметологии терапевтической — по дерматокосметологии, физиотерапии (040124) и общей или малой хирургии (040126);
- для косметологии хирургической — специалистом с высшим медицинским образованием по специальности «Хирургия» (040126), прошедшим последнюю специализацию;
- по челюстно-лицевой хирургии (040126.08) и пластической (эстетической) хирургии и имеющим практический опыт оперирующего хирурга в области челюстно-лицевой хирургии или пластической (эстетической) хирургии не менее 2 лет.

Таким образом, сложившаяся к настоящему моменту ситуация в косметологии позволяет обеспечить приток новых специалистов, их подготовку на достаточно высоком уровне, а также удовлетворение все возрастающей потребности населения нашей страны в косметологической помощи.

Одним из принципиальных нововведений организации оказания медицинской помощи населению, способствующих повышению ее качества, является использование зарегистрированных в установленном порядке медицинских технологий и стандартов медицинской помощи, утвержденных Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

В современных условиях к новым медицинским технологиям относят впервые предлагаемые к использованию на территории Российской Федерации или усовершенствованные совокупности методов (приемов, способов) лечения, диагностики, профилактики, реабилитации (далее — метод), средств, с помощью которых данные методы осуществляются, а в некоторых случаях и способ получения средства, применяемого в данной технологии.

Методы и средства, применяемые в новых медицинских технологиях, могут включать в себя использование лекарственных средств и изделий

медицинского назначения при условии, что они зарегистрированы в установленном порядке в Российской Федерации и используются в строгом соответствии с утвержденными при регистрации инструкциями по медицинскому применению. Использование в новых медицинских технологиях зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств и (или) изделий медицинского назначения с отклонениями от инструкций по медицинскому применению не допускается.

В зависимости от степени потенциального риска применения в медицинских целях большинство новых медицинских технологий, используемых в косметологии, относятся к третьему или второму классу:

- класс 3 — медицинские технологии с высокой степенью риска. Он включает в себя медицинские технологии, оказывающие прямое (хирургическое) воздействие на органы и ткани организма (за исключением медицинских технологий, относящихся ко 2-му классу), пластические реконструктивные операции и медицинские технологии, связанные с использованием клеточных технологий и генных манипуляций, трансплантации органов и тканей;
- класс 2 — медицинские технологии со средней степенью риска. Этот класс включает в себя медицинские технологии, оказывающие прямое (хирургическое) воздействие на кожу, слизистые оболочки и естественные полости организма, а также терапевтические, физиотерапевтические и хирургические манипуляции в дерматокосметологии.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития является органом, выдающим разрешение в виде регистрационного удостоверения на применение медицинских технологий [17].

Для получения разрешения на применение медицинских технологий организация-разработчик метода, организация-изготовитель средства, с помощью которого осуществляется метод, либо другое юридическое лицо, уполномоченное в установленном порядке организацией-разработчиком метода или организацией-изготовителем средства, а также индивидуальный предприниматель, являющийся автором заявленного метода либо средства, должны направить в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития документы и описание медицинской технологии в установленном порядке.

Административным регламентом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по выдаче разрешений на применение новых медицинских технологий (приказ Минздравсоцразвития России от 20.07.2007 № 488; зарегистрирован Минюстом России от 01.08.2007 № 9938 [18]) предусмотрены процедуры контроля

качества оказания медицинской помощи посредством, в том числе:

- внесения изменений в разрешение на применение новой медицинской технологии;
- рассмотрения фактов и обстоятельств, создающих угрозу для жизни и здоровья людей при применении разрешенных новых медицинских технологий;
- осуществления контроля за порядком проведения клинических и биомедицинских исследований новой медицинской технологии, а также ее использованием.

Публикация сведений о выданных разрешениях на применение новых медицинских технологий осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ежемесячно на официальном интернет-сайте www.roszdravnadzor.ru.

Другой обязательной составляющей организации косметологической помощи в современных условиях является разработка и внедрение стандартов медицинской помощи. Данными документами определяются требования к выполнению соответствующей медицинской помощи больному при определенных заболеваниях, с определенными синдромами или при определенных клинических ситуациях. Стандартизация медицинской помощи — основа финансового обеспечения, ориентированного на конечный результат. Кроме того, медицинские стандарты необходимы для:

- обеспечения гарантии безопасности используемых медицинских технологий и адекватного качества медицинских услуг;
- достижения совместимости организационных и информационных технологий, медицинских услуг, квалификации персонала, экономических аспектов, лекарственных средств и медицинской техники;
- контроля качества медицинской помощи.

В соответствии с Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 [3] установление стандартов медицинской помощи, стандартов оснащения организаций здравоохранения медицинским оборудованием и других федеральных стандартов в сфере здравоохранения отнесено к полномочиям федерального уровня.

Органы государственной власти субъектов Российской Федерации имеют право установления региональных стандартов медицинской помощи на уровне не ниже федеральных стандартов медицинской помощи, установленных федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения, и осуществлять контроль за их соблюдением.

Министерством осуществляется выработка и утверждение стандартов медицинской помощи с обя-

зательным перечнем лечебно-диагностических процедур и лекарств, а также с минимальными требованиями к условиям оказания медпомощи.

Медицинские стандарты (протоколы ведения больных) позволяют определить четкий алгоритм диагностики, лечения, а также спектр диагностических и лечебных мероприятий, оказываемых больным. Использование медицинских стандартов позволяет обеспечить на территории Российской Федерации единые требования к порядку диагностики и лечения больных, унификацию расчетов стоимости медицинской помощи, разработку тарифов на медицинские услуги.

Основу медицинских стандартов составляют требования к выполнению медицинских услуг в рамках определенной модели пациента, выделенной в пределах определенного заболевания, синдрома или клинической ситуации.

С целью унификации подходов к разработке стандартов медицинской помощи на федеральном уровне утверждена Номенклатура работ и услуг в здравоохранении, которая объединила такие классификаторы как «Простые медицинские услуги», «Сложные медицинские услуги», «Манипуляции, исследования, процедуры и работы в здравоохранении» и «Услуги медицинского сервиса», а также стандарт «Сложные и комплексные медицинские услуги. Состав». В приложении к Номенклатуре содержится Реестр медицинских услуг с условными единицами трудозатрат.

В настоящее время в системе стандартизации медицинской помощи используются следующие формы документов:

- протокол ведения больного;
- клинико-экономический протокол (матрица);
- клинический протокол;
- стандарт оказания амбулаторно-поликлинической помощи;
- стандарт оказания специализированной медицинской помощи;
- стандарт оснащения медицинской организации;
- стандарт оказания высокотехнологичной медицинской помощи;
- стандарт оказания санаторно-курортной помощи.

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют стандарты оказания косметологической помощи в Российской Федерации. Существующие отдельные методики, перечни технологий, работ и услуг в косметологии не обеспечивают уверенности в качестве оказываемой и получаемой косметологической помощи... Учитывая это, представляется необходимым ведущим специалистам и общественным организациям в области косметологии и эстетической медицины принять активное участие в подготовке предложений по формированию стандартов оказания косметологической помощи.

Контроль за соблюдением стандартов медицинской помощи на территории Российской Федерации

осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации в целях исполнения государственной функции по осуществлению контроля за соблюдением стандартов качества медицинской помощи издан соответствующий административный регламент (приказ от 31.12.2006 № 905; зарегистрирован Минюстом России от 12.03.2007 № 9079 [19]).

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в ходе исполнения государственной функции по осуществлению контроля за соблюдением стандартов качества медицинской помощи рассматривает следующие сведения о соблюдении стандартов медицинской помощи:

- показатели качества медицинской помощи, оказываемой в организациях государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения субъекта Российской Федерации;
- сводный анализ жалоб на несоблюдение стандартов медицинской помощи в установленном порядке (от управлений Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по субъектам Российской Федерации).

Контроль за соблюдением стандартов качества медицинской помощи включает, в том числе, осуществление проверок соблюдения стандартов медицинской помощи (плановых и внеплановых).

С 1 января 2008 г. органы государственной власти субъектов Российской Федерации будут наделены полномочиями Российской Федерации по осуществлению контроля за соответствием качества оказываемой медицинской помощи установленным федеральным стандартам в сфере здравоохранения (за исключением контроля качества высокотехнологичной медицинской помощи, а также медицинской помощи, оказываемой в федеральных организациях здравоохранения, полномочиями по осуществлению которых наделена Российская Федерация).

Постепенное развитие систем стандартизации, лицензирования и контроля качества медицинской помощи, в целом, способствовало зарождению в стране системы добровольной сертификации услуг в здравоохранении [20]. Разработка и утверждение систем добровольной сертификации осуществляется в целях организации, контроля и проведения независимой и квалифицированной оценки качества оказания услуг в здравоохранении. Основная задача указанной системы, как нам представляется, заключается в повышении качества медицинской помощи, конкретных медицинских услуг.

К настоящему моменту Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития зарегистрирована в установленном порядке система добровольной сертификации косметологических услуг. основополагающие документы по созданию и функционированию данной систе-

мы были разработаны совместно со специалистами Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института.

Таким образом, перспективными направлениями развития косметологической помощи населению Российской Федерации являются:

- развитие систем управления качеством косметологической помощи (стандартизация, лицензирование, аккредитация и сертификация);
- создание моделей специалистов, оказывающих косметологическую помощь населению, и единых программ их подготовки;
- разработка современных моделей организации оказания косметологической помощи;
- формирование сводного реестра медицинских технологий, разрешенных к использованию в косметологии (терапевтической, хирургической), зарегистрированных в установленном порядке;
- совершенствование вопросов апробации косметических средств.

Литература

1. Приказ Минздрава СССР от 28.12.1982 № 1290 «О мерах по улучшению косметологической помощи населению».
2. Закон Российской Федерации от 24.10.1990 № 263-1 «О действии актов органов Союза ССР на территории РСФСР».
3. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22.07.1993 № 5487-1.
4. Федеральный закон 06.10.1999 № 184-ФЗ «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации».
5. Федеральный закон от 06.10.2003 № 131-ФЗ «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации».
6. Приказ Минздрава России от 03.06.2003 № 229 «О единой номенклатуре государственных и муниципальных учреждений здравоохранения».
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 07.10.2005 № 627 «Об утверждении Единой номенклатуры государственных и муниципальных учреждений здравоохранения».
8. Приказ Минздрава России от 30.07.2001 № 291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем».
9. Федеральный закон от 08.08.2001 № 128-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности».
10. Постановление Правительства Российской Федерации от 22.01.2007 № 30 «Об утверждении положения о лицензировании медицинской деятельности».
11. Постановление Госкомстата России от 28.06.1993 № 163.
12. Постановление Госстандарта России от 06.11.2001 № 454-ст.
13. Постановление Госстандарта России от 30.12.1993 № 296.
14. Приказ Минздрава России от 19.08.1997 № 249 «О номенклатуре специальностей среднего медицинского и фармацевтического персонала».
15. Приказ Минздрава России от 05.06.1998 № 186 «О повышении квалификации специалистов со средним медицинским и фармацевтическим образованием».
16. Приказ Минздрава России от 27.08.1999 № 337 «О номенклатуре специальностей в учреждениях здравоохранения Российской Федерации».
17. Приказ Минздравсоцразвития России от 31.12.2004 № 346 «Об организации выдачи разрешений на применение медицинских технологий».
18. Приказ Минздравсоцразвития России от 20.07.2007 № 488 «Об утверждении административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по выдаче разрешений на применение новых медицинских технологий».
19. Приказ Минздравсоцразвития России от 31.12.2006 № 905 «Об утверждении административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по осуществлению контроля за соблюдением стандартов качества медицинской помощи».
20. Казаков А.С. Опыт Росздравнадзора по организации систем добровольной сертификации услуг в здравоохранении. // Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи, 2007, № 2. — С. 10–15.

Поступила в редакцию 11.12.2007.

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПРЕЕМСТВЕННОСТИ ПО ОКАЗАНИЮ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ПСОРИАЗОМ

КУНГУРОВ Н.В., КОХАН М.М., ФИЛИМОНКОВА Н.Н., ГРИШАЕВА Е.В., КЕНИКСФЕСТ Ю.В., КАЩЕЕВА Я.В.

The experience in organization of cooperation and continuity in giving special assistance to psoriatic patients

KUNGUROV N.V., KOHAN M.M., FILIMONKOVA N.N., GRISHAEVA E.V., KENIKSFEST YU.V., KASCHEEVA YA.V.

ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий»

Статья посвящена актуальной проблеме дерматологии — оптимизации оказания специализированной помощи больным псориазом. Освещен опыт работы ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» по разработке медицинских технологий, организации взаимодействия с кожно-венерологическими учреждениями, в том числе по выполнению программы высокотехнологичной медицинской помощи больным тяжелыми формами заболевания; показана высокая медицинская и социальная результативность ВМП для данной категории больных.

Ключевые слова: псориаз, терапия, медицинские технологии, организация специализированной помощи.

The paper is devoted to actual problem of dermatology — the optimization of special assistance to psoriatic patients. The work experience of FSI "UrRIDV&I Rusmedtechnology" in development of medical technologies, in organization of cooperation with dermatovenerological institutions is reported including the performance of program of high-technological medical assistance to patients with severe forms of disease. The high medical and social effectiveness of HTMA is demonstrated for this category of patients.

Key words: psoriasis, therapy, medical technologies, organization of special assistance.

В последние годы в России отмечается рост заболеваемости псориазом, в том числе и среди лиц молодого возраста, увеличение количества тяжелых (эритродермия, пустулезный псориаз, псориазический артрит) и резистентных к различным методам лечения форм заболевания, учащение случаев длительной нетрудоспособности и инвалидизации [1]. Исследования показали, что псориаз значительно ухудшает качество жизни пациентов: изменения, связанные с физическими и моральными страданиями больных, сходны с таковыми при других серьезных заболеваниях, таких как рак, заболевания сердца, сахарный диабет, артрит, гипертония и депрессия. Отмечается, что 8,0–10,0% больных псориазом в условиях хронизации стресса, вызванного заболеванием, высказывают суицидальные мысли или совершают аналогичные попытки [2, 3, 4]. Решение проблемы оптимизации оказания специализированной помощи больным псориазом требует комплексного подхода, включающего как улучшение работы амбулаторно-поликлинического звена, в том числе с повышением эффективности диспансерной работы, так и в особенности стационарного этапа, обеспечивающего результативную госпитальную помощь, а также в полной мере использование имеющихся возможностей для оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным псориазом [5, 6].

Опыт организации взаимодействия клиники ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» и кожно-венерологических учреждений (КВУ) Свердловской, Челябинской, Мурманской, Самарской областей представлен в данной статье.

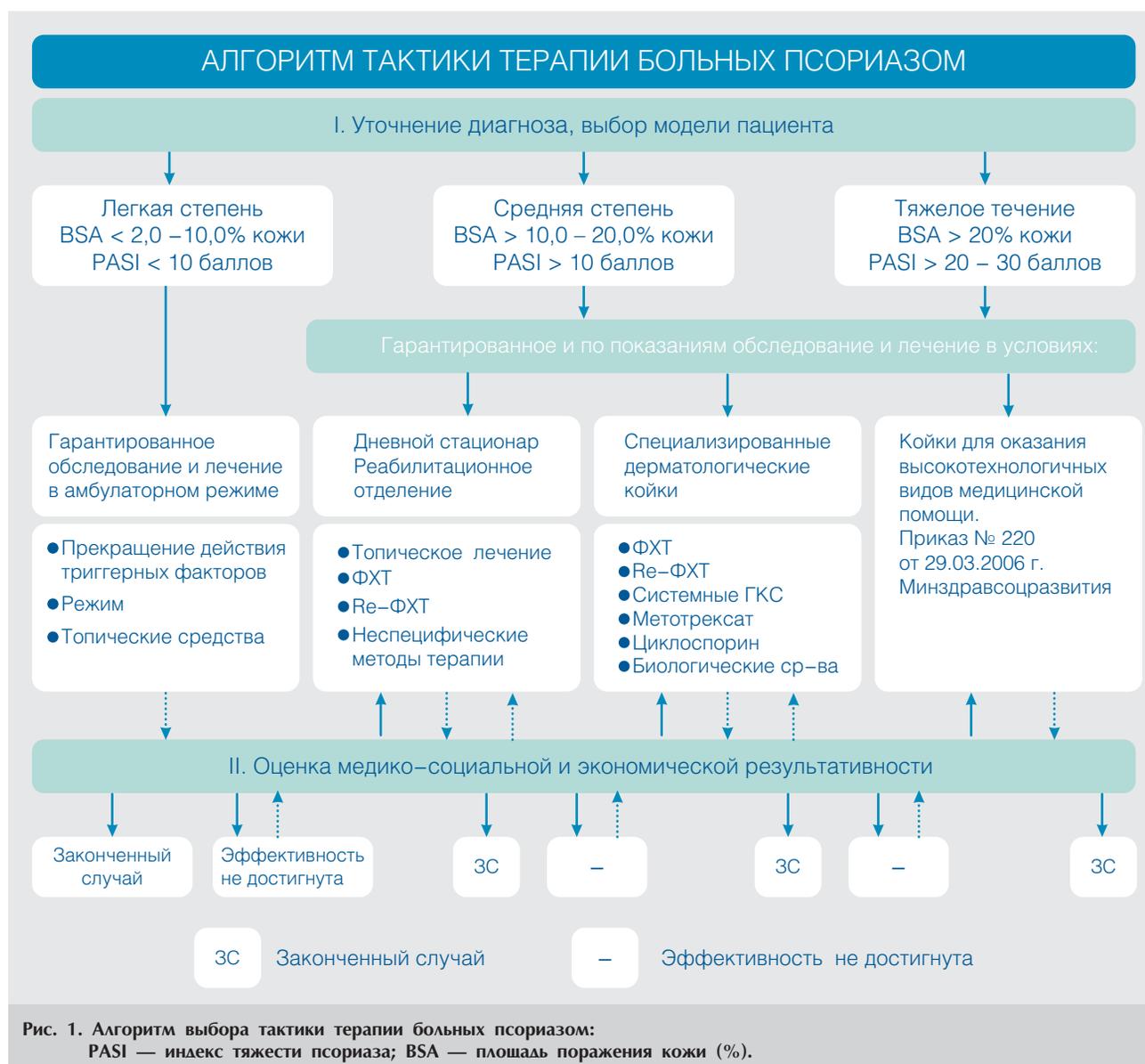
В последние годы все большее количество исследователей говорят о псориазе не как об изолированном кожном заболевании, но как о системной «псориазической болезни» с доминирующими проявлениями на коже. Это подкрепляется данными о выявленной генетической предрасположенности системных иммунных изменений и патологии иммуноцитов дермы, частом вовлечении в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов, а также фактами формирования тяжелых форм заболевания с распространенными кожными поражениями и/или тяжелыми артропатиями, приводящими к необратимым изменениям костной и хрящевой ткани [7, 8, 9].

Больные псориазом составляют значительную часть на поликлиническом приеме у специалистов дерматологов. Так, до 15,0–20,0% всех обратившихся в поликлинику ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» страдают этим заболеванием. В структуре госпитализаций в клинику института на долю больных с различными формами псориаза приходится в разные годы от 19,8 до 35,0% случаев (таблица 1). Количество госпитализированных больных увеличилось за период с 1999 г. по 2006 г. в 2,8 раза, а количество койко-дней, проведенных больными

Таблица 1

Динамика количества случаев и койко-дней при госпитализации больных псориазом за период 1999–2006 гг. (абс., %)

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Случаи								
Все дерматологические больные	1621	1167	1052	1454	1591	1931	1943	2566
Псориаз (все формы)	321	319	310	439	465	577	676	898
%	19,8	27,3	29,5	30,2	29,2	29,9	34,8	35,0
Койко-дни								
Все дерматологические больные	48441	35416	32606	42153	44427	48188	43202	44925
Псориаз (все формы)	10616	11146	10967	14613	15968	17983	18107	19243
%	21,9	31,5	31,6	34,7	35,9	37,3	41,9	42,8



псориазом в стационаре, увеличилось за указанный период в 1,8 раза.

Среднее пребывание больного псориазом в стационаре составляло в 1999–2004 гг. 33,0–31,2 дня, тогда как в 2005 г. и 2006 г. оно, не уменьшая эффективности, снизилось до 21,4 дня, то есть в 1,5 раза, что связано с внедрением новых методов терапии псориаза, в том числе с выполнением программы по высокотехнологичной медицинской помощи больным тяжелыми формами заболевания. Выбор тактики терапии больных псориазом зависит от тяжести процесса, определяемой исчислением стандартизованного индекса (PASI), площади поражения кожи (BSA) и производится в соответствии с утвержденным Стандартом оказания медицинской помощи больным псориазом (Приказ МЗ и СР № 433 от 30.05.2006 г.), а также с учетом имеющихся клинических рекомендаций (под ред. А.А. Кубановой, 2007). Нами разработан и с 2006 года внедрен в работу клиники института и ряда КВУ Уральского федерального округа общий алгоритм организации помощи больным псориазом (рисунок 1).

Несмотря на применяемый широкий арсенал терапевтических методов, у части больных псориазом процесс носит торпидный, резистентный характер течения, приводит к частой утрате трудоспособности и инвалидизации пациентов, что делает особенно актуальной проблему обеспечения доступности для пациентов самых современных, эффективных и дорогостоящих технологий лечения [10, 11]. В то же время повышение эффективности и доступности меди-

цинской помощи путем внедрения в медицинскую практику современных организационных и высокоэффективных лечебно-диагностических технологий является одной из основных задач концепции здравоохранения и медицинской науки, а обеспечение населения высокотехнологичной медицинской помощью (ВМП) является одним из направлений приоритетного национального проекта «Здоровье». Основные цели перевода федеральных специализированных медицинских учреждений на работу в условиях выполнения государственного задания по оказанию ВМП:

- Обеспечение равных прав граждан на указанные виды медицинской помощи.
- Повышение эффективности использования бюджетных средств за счет перехода на принцип финансирования по конечному результату.
- Приведение в соответствие объемов медицинской помощи и объемов финансовых средств на ее оказание.

Согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 29.03.2006 г. № 220 «Об оказании высокотехнологичных видов медицинской помощи за счет средств федерального бюджета...», Приказу Минздравсоцразвития России № 320 от 07.05.2007 г. «Об оказании во II–IV кварталах 2007 г. высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета...» и других нормативных актов в программу ВМП по разделу дерматовенерологии включены такие тяжелые и торпидно протекающие дерматозы, как: псориаз, атопический дерматит, распростра-



Рис. 2. Организационная схема взаимодействия ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» и учреждений, оказывающих специализированную дерматовенерологическую помощь.

ненные формы красного плоского лишая, акантолитическая пузырчатка, склеродермия, Т-клеточная лимфома кожи. В перечень лечебных мероприятий для лечения больных псориазом внесены: фотохимиотерапия с внутренним и наружным применением фотосенсибилизаторов; комплексное лечение с применением узкополосной средневолновой и дальней длинноволновой ультрафиолетовой терапии; бальнеофотохимиотерапия (ПУВА-ванны); поликомпонентное лечение с назначением цитостатических, иммуносупрессивных средств и эфферентных методов воздействия; комбинированное лечение с использованием генно-инженерных биологических препаратов и остео-, хондропротективных средств.

На рисунке 2 представлена схема взаимодействия института и учреждений, оказывающих дерматовенерологическую помощь, показаны пути формирования потоков госпитализируемых пациентов, в том числе и по программе ВМП.

В 2006 г. для ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» была определена квота лечения больных хроническими дерматозами в количестве 194 человека из числа пациентов, проживающих в Свердловской, Нижегородской, Самарской, Саратовской областях. С учетом организационно-экономических аспектов оказания ВМП (проезд больных в настоящее время осуществляется за счет средств самих пациентов, что нередко приводит к отказу от направления в федеральные клиники, расположенные в других областях) в институте было подготовлено и представлено в Росздрав обоснование пересмотра региональных квот и включения в план оказания ВМП для УрНИИДВиИ территории преимущественно Уральского федерального округа. С 2007 г. данное предложение реализовано, что сделало оказание ВМП более доступным и своевременным.

В 2007 г. объем государственного задания по оказанию ВМП для ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» составил 276 человек (на 82 пациента больше по сравнению с 2006 г.), жителей Свердловской, Самарской, Челябинской, Тюменской, Курганской, Омской областей, Пермского края, Ханты-Мансийского и Ямало-Ненецкого автономных округов, Республики Ингушетия.

С целью оптимизации механизма направления и отбора пациентов в клинику, выполнения основных положений приказов Минздравсоцразвития России в институте разработано и принято к исполнению «Положение об организации работы

по оказанию высокотехнологичных видов медицинской помощи»; модифицированная форма «Информированного согласия» для пациента, госпитализируемого для оказания ВМП. Для ознакомления с основными нормативными актами, показаниями, противопоказаниями, объемами медицинской помощи по программе ВМП и выработки совместных действий регулярно проводились рабочие совещания главных врачей областных и городских кожно-венерологических учреждений. Утверждены и разосланы информационные письма к руководителям органов управления здравоохранением субъектов РФ о порядке направления пациентов в клинику ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» для лечения по программе ВМП. Разработаны и представлены в территории предложения по длительному мониторингованию пациентов, получивших ВМП, и оценке ее медицинской и социальной результативности.

За период с мая 2006 г. по июнь 2007 г. комплексное обследование и лечение по программе ВМП в клинике института проведено 339 пациентам, из них 310 (91,4%) человек из Свердловской, 11 (3,2%) из Самарской, 4 (1,2%) из Курганской, 6 (1,8%) из Тюменской, 7 (2,1%) из Челябинской областей и 1 (0,3%) из Пермского края. Из числа всех пациентов больные с различными формами псориаза составили 255 человек (75,3%), из них 35 (10,3%) — с псориатической эритродермией.

В таблице 2 представлены данные о продолжительности стационарного лечения больных с тяжелыми формами псориаза до (2005 г.) и после (2006–2007 гг.) внедрения ВМП в ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий».

Снижение показателя длительности стационарного лечения у больных псориазом, получавших терапию по программе ВМП, составило в среднем 25,2%, а у больных с псориатической эритродермией сократилось на 35,6%, что обусловлено проведением качественной предгоспитальной подготовки (обследование на госпитальном этапе по месту жительства) и использованием эффективных патогенетических методов терапии с применением усовершенствованных медицинских технологий.

Медицинская результативность терапии больных псориазом по программе ВМП реализуется в достижении благоприятных исходов лечения в 99,7% случаев, причем у подавляющего большинства пациентов (73,8%) с изначально тяжелыми и резистентными формами заболевания удалось добиться

Таблица 2

Средний койко-день пребывания в стационаре больных псориазом, пролеченных с использованием высокотехнологичных видов медицинской помощи в ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий»

Диагноз основной	Средний к/д 2005 г.	Средний к/д 2006–2007 гг.	Изменение
Псориаз	26,8	21,4	-5,4
Псориатическая эритродермия	38,5	28,39	-10,1

Таблица 3

Исход госпитального этапа лечения у больных псориазом, пролеченных с использованием высокотехнологичных видов медицинской помощи в ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» в 2006–2007 гг.

Исход госпитального этапа лечения	II–IV квартал 2006 г.	I–II квартал 2007 г.	Всего 2006–2007 гг. (абс.)	Всего, %
Клиническая ремиссия	42	25	67	26,3
Значительное улучшение	77	44	121	47,5
Улучшение	28	38	66	25,9
Без перемен	-	1	1	0,3
Итого:	147	108	255	100

клинической ремиссии и значительного улучшения (таблица 3).

В процессе лечения состояние клинической ремиссии достигнуто у 67 (26,3%) больных псориазом, значительное улучшение — у 121 (47,5%), при этом данный исход был получен у большинства больных с псориазической эритродермией; улучшение — у 66 (25,9%), без перемен выписан 1 больной (0,3%). Ухудшения по кожному процессу, побочных реакций и осложнений в процессе проведения лечения по программе ВМП не наблюдалось.

Клинический пример:

Больная С., 27 лет, страдающая псориазом с детского возраста, ранее неоднократно лечилась по месту жительства и в клинике института, обострения ежегодные, процесс резистентный к общепринятым методам лечения. По программе ВМП получила курс терапии циклоспорином (3,0 мг/кг/сутки в течение 21 дня), выписана в состоянии клинической ремиссии (фото 1 и 2).

Длительность клинической ремиссии у больных, получавших терапию по программе ВМП в 2006 г. при различных формах псориазического процесса, составила от 5 до 11 месяцев (таблица 4).

У 4 пациентов, имеющих показания к направлению в медико-социальную экспертную комиссию для оформления инвалидности по дерматологическому заболеванию, после проведения курсов лечения по программе ВМП восстановилась трудоспособность и исчезла необходимость оформления группы инвалидности.

Проведенное анкетирование пациентов, получивших лечение по программе ВМП, выявило край-

не высокую (97,0%) удовлетворенность качеством оказываемой медицинской помощи, лекарственным обеспечением и общением с медицинской средой, превышающую таковую при лечении по программе обязательного медицинского страхования (93,5%).

Продолжая в 2008 году набор пациентов в клинику, ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» для повышения эффективности выполнения программы по оказанию ВМП гражданам РФ планирует: сократить сроки ожидания стационарного лечения, проводить мониторинг отдаленных результатов терапии и последующее диспансерное наблюдение больных, получивших данную помощь, в том числе с разработкой научно обоснованных рекомендаций по диспансерному наблюдению пациентов, получивших патогенетическую иммуноориентированную терапию. Проводится работа по учету и анализу расходов на выполнение отдельных видов высокотехнологичной медицинской помощи больным хроническими дерматозами, научному обоснованию планирования ресурсного обеспечения на дальнейший период в рамках выполнения государственного задания по ВМП. Планируется формирование обоснованных предложений по усовершенствованию организации и проведения ВМП в разделах расширения перечня нозологических форм и лечебных методов, созданию новых и усовершенствованных медицинских технологий.

Заключение

Псориаз остается важной медико-социальной проблемой дерматологии, что связано с его широкой распространенностью, хроническим течением

Таблица 4

Средняя длительность клинической ремиссии у больных псориазом после терапии

Диагноз основной	Длительность ремиссии 2005 г.	Длительность ремиссии 2006–2007 гг.	Изменение
Псориаз	6,1 ± 1,8	8,9 ± 2,1	+2,7
Псориазическая эритродермия	4,3 ± 0,9	8,8 ± 1,4	+4,5

с частым формированием инвалидизирующих форм заболевания, а также высоким удельным весом больных, нуждающихся в стационарном лечении. Организация оказания специализированной помощи данной категории пациентов включает обоснование формирования потоков госпитализируемых больных, проведение дифференцированной терапии в зависимости от тяжести псориатического процесса, разработку и использование утвержденных медицинских



Фото 1. Больная С., 27 лет.
Диагноз: Распространенный крупно-бляшечный псориаз.
До начала лечения.



Фото 2. Та же больная.
После окончания лечения.

технологий и алгоритмов комплексного, в том числе топического, лечения. Опыт ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» по программе ВМП, в сотрудничестве с территориальными кожно-венерологическими учреждениями свидетельствует о высокой медицинской результативности программы, которая позволяет сократить госпитальный этап терапии в среднем на 25,2%, а у больных с псориатической эритродермией — на 35,6%, добиться клинического улучшения и ремиссии у подавляющего большинства пациентов (73,8%) с изначально тяжелыми и резистентными формами дерматоза, а также увеличить длительность клинической ремиссии заболевания. Высокая удовлетворенность пациентов результатами лечения, восстановление трудоспособности у больных псориазом молодого возраста, предотвращение инвалидизации определяют значимую социальную эффективность ВМП, обусловленную адекватным финансированием, проведением качественной предгоспитальной подготовки (обследование на госпитальном этапе по месту жительства) и использованием эффективных патогенетических методов терапии с применением усовершенствованных медицинских технологий.

Литература

1. Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Надгериева О.В., Матушевская Ю.И. Общественная организация больных псориазом — Межрегиональное общество больных псориазом // Тезисы научных работ II Всероссийского конгресса дерматовенерологов. 25–28 сентября 2007 г. — С.-Петербург, 2007. — С. 14–15.
2. De Rie M.A., Goedkoop A.Y., Bos J.D. Overview of psoriasis // *Derm Ther.* — 2004. — Vol. 17. — P. 341–349.
3. Gottlieb A.B. Clinical research helps elucidate the role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of T1-mediated immune disorders: use of targeted immunotherapeutics as pathogenic probes // *Lupus.* — 2003. — Vol. 12. — P. 190–194.
4. Feldman S.R., Koo J.Y., Menter A., Bagel J. Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis // *J Am. Acad. Dermatol.* — 2005. — Vol. 53. — P. 101–107.
5. Кунгуров Н.В., Гришаева Е.В., Кохан М.М., Зильберберг Н.В. Задачи и перспективы оказания высокотехнологичной медицинской помощи // Тезисы научных работ II Всероссийского конгресса дерматовенерологов. 25–28 сентября 2007 г. — С.-Петербург, 2007. — С. 18.
6. Мартынов А.А. Вопросы профилактики заболеваний кожи как основа повышения качества медицинской помощи населению Российской Федерации // Тезисы научных работ II Всероссийского конгресса дерматовенерологов. 25–28 сентября 2007 г. — С.-Петербург, 2007. — С. 19.
7. Кочергин Н.Г., Кондрашов Г.В., Румянцева Е.Е. Инфликсимаб — новые биотехнологии в терапии псориаза // *Клиническая дерматология и венерология.* — 2003. — №3. — С. 65–68.
8. Кочергин Н.Г., Смирнова Л.М. Эффективность инфликсимаба у больных псориазом // *РМЖ.* — 2005. — №13 (16). — С. 1069–1072.
9. D Winterfield L.S., Menter A., Gordon K. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64(II). — P. 87–90.
10. Кубанов А.А. Национальная стратегия дерматовенерологической службы по сохранению и укреплению здоровья населения (статья научного редактора) // IX Всерос. съезд дерматовенерологов: тез. науч. работ. — Т. I. М. — 2005. — С. 3.
11. Мартынов А.А. Особенности организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным с заболеваниями кожи // Тезисы научных работ II Всероссийского конгресса дерматовенерологов. 25–28 сентября 2007 г. — С.-Петербург, 2007. — С. 18.

Поступила в редакцию 03.11.2007.

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРИОРИТЕТНОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДОРОВЬЕ» В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ — ЮГРА. СТРАТЕГИЧЕСКИЙ МЕНЕДЖМЕНТ В РАЗВИТИИ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

ТОРБИН О.Н.

Regional aspects of the Priority national project in public health of the the Khanty-Mansi Autonomous Area — Yugra. A comprehensive approach to development of the dermatovenereological service on the basis of the strategic management

ТОРБИН О.Н.

Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Ханты-Мансийский клинический кожно-венерологический диспансер», г. Ханты-Мансийск, Россия

Представлен проект и показан оригинальный подход к решению основной цели — улучшению доступности специализированной медицинской помощи на основе стратегической оценки возможностей использования параллельно реализуемых программ: Приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения и Программы развития телемедицинских технологий.

Ключевые слова: дерматовенерология, организация здравоохранения, стратегический менеджмент, телемедицина.

A project is presented and an original approach to solving the primary intent — improvement of the accessibility of the special medical care on the basis of the strategic appraisal of amenity of the two concurrently realized programs: the Priority national project in public health and the Program of development of the telemedicine technologies.

Key words: dermatovenerology, public health organization, strategic management, telemedicine

Приоритетный национальный проект в сфере здравоохранения первой и основной своей задачей ставит развитие первичной медико-санитарной помощи и государственной программы врача общей и семейной практики. Важнейшими направлениями и неотъемлемой частью проекта являются развитие профилактического направления здравоохранения и обеспечение населения высокотехнологичной медицинской помощью, управление проектом и его информационная поддержка [1, 2].

Именно по этим причинам специализированная медицинская помощь на первый взгляд и на первом этапе осталась за рамками этого процесса — врачи-специалисты не получили доплат к заработной плате, участие ряда специалистов не потребовалось при проведении диспансеризации, оказание высокотехнологичной специализированной медицинской помощи планировалось только на уровне федеральных учреждений. Эти изменения, а в ряде случаев несогласованность правовых актов федерального уровня и реального положения дел регионального и муниципального здравоохранения вы-

звали в медицинской общественности закономерное обсуждение реформ здравоохранения, высказывались различные и порой противоречивые мнения о целесообразности и обоснованности принятых решений [2, 3].

Обсуждение модернизации и реформирования здравоохранения в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре также бурно происходило и в рядах дерматовенерологической службы округа. В рамках плановых конференций, на рабочих совещаниях главных специалистов по дерматовенерологии из территорий округа активно обсуждалась роль дерматовенерологической службы на современном этапе. Глубоко и тщательно сделан анализ состояния дерматовенерологической помощи. Детально рассмотрены концепция приоритетного национального проекта и развитие здравоохранения в целом на современном этапе с применением методов стратегического менеджмента. Проведен анализ положительных и отрицательных сторон проходящих реформ, оценены возможности дальнейшего развития с учетом имеющихся ресурсов и социальной политики органов власти региона.

Решениями всероссийских научно-практических конгрессов и конференций по вопросам организации дерматовенерологической службы Санкт-Петербурга (2003); Москвы (2004, 2005, 2006), Екатеринбург (2006), региональных совещаний (Ханты-Мансийск, 2003–2006 гг.) отмечено, что глобальность решаемых задач и быстрые темпы перемен поставили перед органами управления здравоохранением непростую задачу — произвести структурные изменения в сторону первичной медико-санитарной помощи и оптимизировать объемы и ресурсы специализированной медицинской помощи в соответствии с потребностями населения на каждом этапе проводимых реформ.

Для принятия грамотных решений в таких ситуациях используются основополагающие принципы развития общества — Основной Закон страны — Конституция РФ; цели и задачи, обозначенные Президентом РФ В.В. Путиным (Послания Федеральному Собранию Российской Федерации — 2002–2007 гг.), — обеспечение доступности; профилактическая направленность и бесплатный характер медицинской помощи в рамках Программы государственных гарантий; целевые программы по борьбе с заболеваниями социального характера. Важным этапом стала реализация Федерального закона от 22.08.2004 года № 122-ФЗ «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации ...». Закон сложный, неоднозначный, но в определенной части он упорядочил оказание специализированной медицинской помощи на муниципальном, региональном и федеральном уровнях и сыграл положительную роль для обеспечения главной задачи — доступности специализированной дерматовенерологической помощи, в особенности стационарного звена.

Обсуждение перспектив развития регионального здравоохранения в органах управления здравоохра-

нением Ханты-Мансийского автономного округа — Югры, инициативы и предложения расширить рамки национального проекта в сфере здравоохранения для специализированных медицинских служб на региональном уровне получили поддержку Правительства автономного округа [4].

Реализовать одно из основных направлений — обеспечение доступности медицинской помощи и развитие высокотехнологичных видов медицинской помощи нам удалось, используя возможности Федеральной и окружной программы развития телемедицинских технологий [4, 5, 6].

В рамках Программы приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры сформирован специальный раздел, который включил в себя развитие нового направления дерматовенерологической помощи на региональном уровне:

- для всех территорий округа были приобретены фотодерматоскопы (33 прибора), которые позволяют производить раннюю диагностику онкологических заболеваний кожи, прежде всего наиболее злокачественную форму дерматоонкологии — меланому кожи;
- внедрение программы телемедицинских технологий на территории автономного округа и организация сети телемедицинских пунктов (52) и телемедицинских центров в крупных городах округа (6) позволили начать передачу визуальной дерматологической информации посредством глобальной сети Интернет из отдаленных и труднодоступных территорий округа с диагностической целью и консультаций по лечению;
- дальнейшее развитие этого направления и консультирование сложной дерматологической патологии планируется с участием федеральных научно-исследовательских и научно-образовательных медицинских учреждений по профилю.

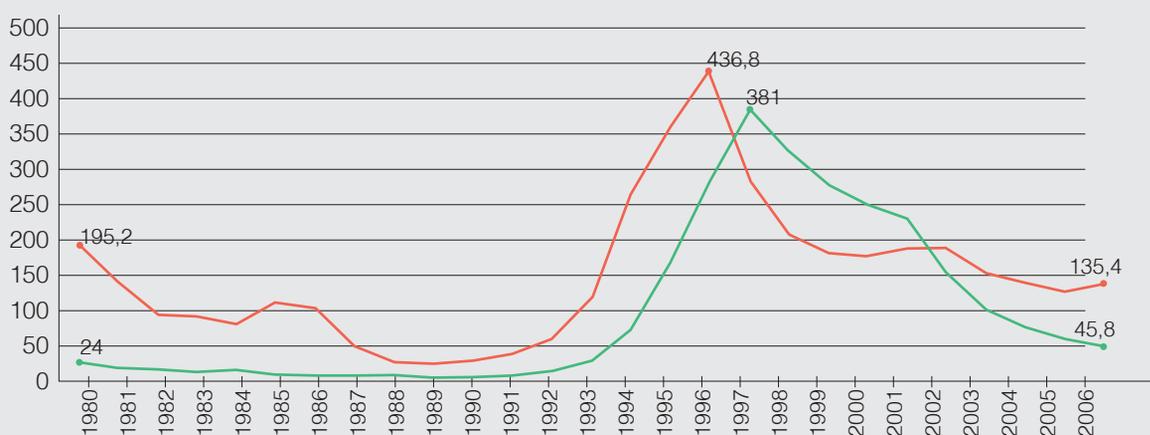


Рис. 1. Динамика заболеваемости социально значимыми заболеваниями (сифилис, чесотка) в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре за 1980–2006 гг. (Показатели заболеваемости на 100 тысяч населения).

Корпоративная стратегия развития дерматовенерологической службы позволила сконцентрировать кадровые и материальные ресурсы в одном из кожно-венерологических учреждений округа (г. Сургут) и организовать Региональный центр гистологической диагностики патологии кожи. В перспективе передача медицинской информации о больном (визуальной картины, гистологических данных и т. п.) в региональные телемедицинские дерматологические центры позволит решать вопросы ранней диагностики заболеваний, особенно для жителей округа, отдаленных районов.

И потребность в этом очевидна — с начала 2007 года уже проведено 7 телемедицинских консультаций. Имеются первые положительные результаты: телемедицинская консультация из отдаленной районной больницы позволила заподозрить онкологическую патологию кожи лица, рекомендовано гистологическое исследование, определен диагностический маршрут пациенту. Диагноз подтвержден, и в настоящее время пациент проходит специальное лечение.

Таким образом, проведение данной телемедицинской консультации позволило:

- обеспечить доступность специализированной высококвалифицированной дерматологической медицинской помощи;
- в ранней стадии заподозрить онкологическое заболевание кожи;
- своевременно дать рекомендации лечащему врачу;
- сократить расходы больницы и средств ОМС на направление и оплату проезда пациента, стационарного обследования для уточнения диагноза;
- своевременно начать специализированное лечение.

В данном случае это было особенно важно, т. к. пациент имел посттравматическое поражение нижних конечностей и передвигался только в пределах квартиры, не выходя из дома. Прогноз без проведения такой телемедицинской консультации, очевидно, был бы неблагоприятным.

Кроме развития современных диагностических технологий ранней диагностики онкологических заболеваний кожи с помощью фотодерматоскопов и передачи телемедицинской информации, в рамках раздела Приоритетного национального проекта, приобретено оборудование, которое также можно отнести к сфере высоких технологий — лазерное оборудование с красным и зеленым спектром излучения, осуществляющее лечение доброкачественных новообразований кожи.

Закономерное старение населения округа обуславливает рост онкологической патологии, в том числе и дерматологического профиля. Развитие этого направления — это медицина, направленная в будущее.

Раздел информационного сопровождения национального проекта позволил создать видеоролик о Ханты-Мансийском окружном клиническом кожно-венерологическом диспансере и дерматовенерологической службе округа, что дало возможность шире информировать население о возможностях здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры, позиционировать достижения специализированной медицинской помощи [1].

Результатом информированности населения и современных возможностей дерматовенерологической службы может служить невысокий показатель числа пациентов дерматовенерологического профиля, направляемых для диагностики и лечения за пределы округа, — в последние годы он не превышает 7–8 человек.

Современная медицина невозможна без внедрения новых технологий. Разработка новых лекарств, методов диагностики и лечения, без сомнения, занимает приоритетное направление в медицине. Вместе с тем в процессе реформы здравоохранения не меньшее значение имеет внедрение и использование новых организационных, информационных и управленческих технологий [7].

Сегодня уже очевидно, что благодаря эффективной стратегии органов управления здравоохранением региона, сотрудничеству с научно-практическими учреждениями дерматовенерологического профиля федерального уровня, вместе с решением стратегической цели — развитием первичной медико-санитарной помощи и реализацией Приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения на территории автономного округа увязываются решения по наиболее актуальным, социально значимым проблемам специализированной дерматовенерологической помощи [7].

Такой подход, несомненно, отражает перспективы и комплексность развития здравоохранения как отрасли, показывает социальную направленность политики органов власти Ханты-Мансийского автономного округа — Югры.

Литература

1. Кадыров Ф.Н., Журнал «Менеджер здравоохранения», 2006; 10; 21–29.
2. Кадыров Ф.Н., Журнал «Менеджер здравоохранения», 2007; 4: 4–13.
3. Найговзина Н.Б., Журнал «Менеджер здравоохранения» 2006; 12: 4–14.
4. Закон Ханты-Мансийского автономного округа — Югры от 30.12.2005 г. № 152-оз «О программе Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Реализация Приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения на территории Ханты-Мансийского автономного округа — Югры» на 2006–2007 гг.
5. Федеральный закон РФ от 20.07.1995 г № 115-ФЗ «О государственном прогнозировании и программах социально-экономического развития Российской Федерации».
6. Вильгельм В.Д., Гоголева О.П., Надеина Т.С., Вильгельм А.В. Особенности формирования здоровья и организации медицинского обслуживания населения Ханты-Мансийского автономного округа; ОАО «Омский дом печати»; 2004: 208 с.
7. Баринов В.А., Харченко В.Л. «Стратегический менеджмент» М.: ИНФРА-М. 2005.

Поступила в редакцию 03.11.2007.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

от 11 марта 2008 года № 112н

О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации

В соответствии с пунктом 5.2.2 Положения о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 2004 года № 321 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2004, № 28, ст. 2898; 2005, № 2, ст. 162; 2006, № 19, ст. 2080), приказываю:

Утвердить прилагаемую Номенклатуру специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации.

Министр

Т.А. Голикова

Зарегистрировано в Министерстве юстиции
Российской Федерации
20 марта 2008 года, регистрационный № 11384

УТВЕРЖДЕНА
приказом Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации
от 11 марта 2008 года № 112н

НОМЕНКЛАТУРА специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации

Специальность, полученная в вузе	Основная специальность	Специальность, требующая дополнительной подготовки
1	2	3
Лечебное дело Педиатрия	Акушерство и гинекология	Ультразвуковая диагностика Физиотерапия Функциональная диагностика Эндоскопия
	Анестезиология и реаниматология	Токсикология Трансфузиология Функциональная диагностика
	Дерматовенерология	Клиническая микология

Специальность, полученная в вузе	Основная специальность	Специальность, требуемая дополнительной подготовки
1	2	3
	Детская хирургия	Детская онкология Детская урология — андрология Колопроктология Нейрохирургия Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Трансфузиология Ультразвуковая диагностика Функциональная диагностика Челюстно-лицевая хирургия Эндоскопия
	Генетика	Лабораторная генетика
	Инфекционные болезни	Клиническая микология
	Клиническая лабораторная диагностика	Бактериология Вирусология Лабораторная генетика Лабораторная микология
	Неврология	Восстановительная медицина Лечебная физкультура и спортивная медицина Мануальная терапия Рефлексотерапия Физиотерапия Функциональная диагностика
	Неонатология	Функциональная диагностика
	Судебно-медицинская экспертиза	
	Терапия	Авиационная и космическая медицина Аллергология и иммунология Восстановительная медицина Гастроэнтерология Гематология Гериатрия Диетология Кардиология Клиническая фармакология Лечебная физкультура и спортивная медицина Мануальная терапия Нефрология Профпатология Пульмонология Ревматология Рефлексотерапия Трансфузиология Ультразвуковая диагностика Физиотерапия Функциональная диагностика Эндоскопия
	Травматология и ортопедия	Восстановительная медицина Лечебная физкультура и спортивная медицина Мануальная терапия Физиотерапия
	Фтизиатрия	Пульмонология
	Хирургия	Колопроктология Нейрохирургия Сердечно-сосудистая хирургия Торакальная хирургия Трансфузиология Ультразвуковая диагностика Урология Функциональная диагностика Челюстно-лицевая хирургия Эндоскопия
	Эндокринология	Детская эндокринология Диабетология
Медико-профилактическое дело	Клиническая лабораторная диагностика	Бактериология Вирусология Лабораторная генетика Лабораторная микология

Специальность, полученная в вузе	Основная специальность	Специальность, требуемая дополнительной подготовки
1	2	3
	Общая гигиена	Гигиена детей и подростков Гигиена питания Гигиена труда Гигиеническое воспитание Коммунальная гигиена Радиационная гигиена Санитарно-гигиенические лабораторные исследования
	Социальная гигиена и организация госсанэпидслужбы	
	Эпидемиология	Бактериология Вирусология Дезинфектология Паразитология
Стоматология	Стоматология общей практики	Ортодонтия Стоматология детская Стоматология ортопедическая Стоматология терапевтическая Стоматология хирургическая Челюстно-лицевая хирургия Физиотерапия
	Клиническая лабораторная диагностика	Бактериология Вирусология Лабораторная генетика Лабораторная микология
Фармация	Управление и экономика фармации Фармацевтическая технология Фармацевтическая химия и фармакогнозия	
Сестринское дело	Управление сестринской деятельностью	
Медицинская биохимия	Генетика	Лабораторная генетика
	Клиническая лабораторная диагностика	Бактериология Вирусология Лабораторная генетика Лабораторная микология
	Судебно-медицинская экспертиза	
Медицинская биофизика Медицинская кибернетика	Клиническая лабораторная диагностика	Бактериология Вирусология Лабораторная генетика Лабораторная микология
	Рентгенология	Радиология Функциональная диагностика Ультразвуковая диагностика

Примечания:

1. Подготовка специалистов по основным специальностям проводится через обучение в интернатуре и (или) ординатуре, за исключением основной специальности «Общая врачебная практика (семейная медицина)», подготовка по которой осуществляется через обучение в ординатуре.

2. Подготовка специалистов по специальностям, требующим дополнительной подготовки, проводится:

— через обучение в ординатуре;

— через профессиональную переподготовку для выполнения нового вида профессиональной деятельности при наличии послевузовского профессионального образования (интернатура, ординатура) по соответствующей основной специальности.

Подготовка по специальностям «Детская онкология», «Сердечно-сосудистая хирургия», «Торакальная хирургия», «Нейрохирургия», «Челюстно-лицевая хирургия» и «Урология» проводится исключительно в ординатуре.

3. Допускается получение основных специальностей через профессиональную переподготовку для выполнения нового вида профессиональной деятельности для лиц:

— замещающих должности «врач-терапевт участковый» и «врач-педиатр участковый» — по специальности «Общая врачебная практика (семейная медицина)»;

— замещающих должности руководителей организаций здравоохранения и учреждений госсанэпидслужбы — по специальностям «Организация здравоохранения и общественное здоровье» и «Социальная гигиена и организация госсанэпидслужбы»;

— замещающих должности руководителей аптечных организаций — по специальности «Управление и экономика фармации»;

— замещающих должности врачей хирургического профиля — по специальностям «Судебно-медицинская экспертиза» и «Патологическая анатомия»;

— замещающих должности врачей-педиатров по специальностям «Неонатология» и «Неврология».

4. Лица, получившие право на профессиональную деятельность по специальности, а также зачисленные на обучение по программам послевузовского профессионального и дополнительного профессионального образования в соответствии с ранее действовавшими нормативными актами, сохраняют право на профессиональную деятельность и дальнейшее обучение в соответствии с имеющейся специальностью.

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ДИОДНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 0,81 МКМ В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ. МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ № ФС-2006/253-У ОТ 15 АВГУСТА 2006 Г.

ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росмедтехнологий», г. Москва

Технология заключается в лечении доброкачественных новообразований кожи (папилломавирусных поражений кожи, новообразований эпидермиса, дермы и придатков кожи, меланоцитарных невусов, контагиозного моллюска, поверхностных пороков развития и новообразований сосудов кожи) высокоинтенсивным диодным лазерным излучением с длиной волны 0,81 мкм, позволяющим проводить избирательное удаление различных патологических образований. По данным морфологических исследований, деструкция кожи высокоинтенсивным диодным лазерным излучением с длиной волны 0,81 мкм обладает рядом преимуществ по сравнению с электрокоагуляцией и криодеструкцией жидким азотом, в частности, вызывает минимальную травматизацию окружающих здоровых тканей, а также уменьшает риск развития вторичной инфекции и сроки заживления раны. Медицинская технология может использоваться в кожно-венерологических диспансерах, медицинских центрах, больницах, поликлиниках и предназначена для дерматовенерологов, хирургов и онкологов.

Заявитель: Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава» (директор — академик РАМН, профессор А.А. Кубанова).

Авторы: профессор, д. м. н. Самсонов В.А., профессор, д. м. н. Вавилов А.М., д. м. н. Гомберг М.А., д. м. н. Волнухин В.А., д. м. н. Смольяникова В.А., к. б. н. Неменко А.А., м. н. с. Коваленко Ю.Ю.

Рецензенты:

Заведующий кафедрой кожных и венерических болезней МГМСУ, профессор Ю.Н. Перламутров.

Заместитель директора по научной работе ГНЦ лазерной медицины, доктор медицинских наук, профессор В.И. Елисеенко.

Введение

В общей дерматологической практике лечение доброкачественных новообразований кожи проводят обычно путем электрокоагуляции или криохирургии жидким азотом. Однако эти методы обладают ограниченными возможностями, а также рядом

побочных эффектов и осложнений (развитие кровотечений, пузырей, отеков, рубцов, диспигментаций и др.).

В последние годы создан новый тип высокоинтенсивных лазерных аппаратов на основе диодных лазеров, оптимально сочетающих хирургические эффекты с минимальным термическим повреждением нормальной кожи при достаточно глубоком проникновении излучения в ткани, а также обладающих большой практичностью, простотой в эксплуатации и возможностью использования гибкого световолокна.

Согласно зарубежным данным высокоинтенсивное диодное импульсное лазерное излучение с длиной волны 0,8–0,81 мкм успешно используется в медицинской практике для удаления поверхностных венозных сосудов и волос (Garden J.M. et al., 1998; Dierickx C.C. et al., 1998; Campos V.B. et al., 2001; Baugh W.P. et al., 2001; Eremia S., Li C., Newman N., 2001).

Сотрудниками ФГУ «ЦНИКВИ» разработана и предложена для практического применения эффективная технология лечения больных различными доброкачественными новообразованиями кожи высокоинтенсивным диодным инфракрасным лазерным излучением с длиной волны 0,81 мкм, оказывающим селективное воздействие на патологически измененную кожу без теплового повреждения подлежащих тканей.

Показания к применению высокоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 0,81 мкм:

- папиллома-вирусные поражения кожи (вульгарные бородавки, папилломы, остроконечные кондиломы);
- доброкачественные новообразования эпидермиса, дермы и придатков кожи (кератомы, эпидермальные кисты, мягкие фибромы, аденомы сальных желез, сириномы, трихоэпителиомы);
- поверхностные пороки развития и новообразования сосудов кожи (паукообразные ангиомы, капиллярные гемангиомы, пиогенные гранулемы);
- меланоцитарные невусы;
- контагиозный моллюск.

Противопоказания к применению высокоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 0,81 мкм

Склонность к кровотечениям и повышенная кровоточивость, лихорадочные состояния, резкое обострение воспалительных процессов, инфекционные заболевания в острой стадии, психоз с признаками психомоторного возбуждения, кахексия, общее тяжелое состояние и плохое самочувствие больного.

Материально-техническое обеспечение

Для лечения новообразований кожи высокоинтенсивным диодным лазерным излучением используют лазерный хирургический аппарат «КРИСТАЛЛ» (рег. номер МЗ РФ 29/01101100/213903 от 17.02.2003, сертификат соответствия РОСС RU.ИМО2.В10686), генерирующий излучение с длиной волны 0,81 мкм, мощностью до 10 Вт, в непрерывном или импульсном периодическом режиме с длительностью импульса от 10 до 1000 мкс, или другую аппаратуру с аналогичными параметрами лазерного излучения, разрешенную к применению в медицинской практике. Процедуры проводят с использованием гибкого светоптического волокна (диаметр 0,6 мм). При работе с хирургическим лазером дополнительно применяют аппарат для эвакуации/фильтрации дыма и газов «VAPOR-VAC II» («ELLMAN international, inc.», США; рег. номер МЗ РФ 2000/581 от 20.10.2000) или другой аппарат с аналогичными характеристиками, разрешенный к применению в медицинской практике.

Описание применения высокоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 0,81 мкм

Перед удалением новообразований необходимо установить точный диагноз, тщательно собрать анамнез, оценить состояние пациента и его кожи. Удаленный материал должен обязательно направляться на гистологическое исследование. В случае обнаружения гистологических признаков злокачественного характера новообразования больной направляется на консультацию к онкологу.

Лечение новообразований кожи диодным лазером обычно проводят амбулаторно: при манипуляциях на коже — под местной инфильтрационной анестезией 2% раствором лидокаина, при удалении дефектов на слизистых оболочках — под аппликационной анестезией 10% раствором лидокаина. Метод отличается малой болезненностью и хорошей переносимостью пациентами, поэтому при лечении небольших новообразований анестезия часто не требуется.

Воздействие лазерным излучением проводят контактным путем, сканирующими движениями световода. Мощность, режим, а также время воздействия выбирают в зависимости от величины новообразования, характера и степени васкуляризации удаляемых тканей.

Для деструкции небольших экзофитных новообразований (кератом, сиригом, трихоэпителиом,

аденом сальных желез, папиллом, остроконечных кондилом, мягких фибром, невусов, капиллярных гемангиом, пиогенных гранулем, элементов контактиозного моллюска) с размерами не более 1 см в диаметре используют непрерывный режим работы аппарата и мощность от 1 до 2,5 Вт. При удалении образований с размерами более 1 см в диаметре или появлении кровотечения мощность увеличивают до 3–5 Вт, что позволяет быстрее достичь гемостаза. Время воздействия зависит от величины новообразования и составляет от 1–2 секунд до 2–3 минут.

У больших паукообразными ангиомами облучение проводят в непрерывном режиме с мощностью 2–3 Вт. Воздействуют лишь на центральную узелковоподобную часть ангиомы, поскольку окружающие сосуды после облучения узелка исчезают самопроизвольно.

При удалении эпидермальных кист (до 1–2 см в диаметре) сначала производят рассечение кожи над образованием (контактным воздействием световода с мощностью излучения 5 Вт), затем содержимое вместе с капсулой удаляют и повторно облучают дно кисты. Швы обычно не накладывают.

Вульгарные бородавки, требующие более глубокой обработки, удаляют сканирующими движениями послойно, до основания, при непрерывном режиме и мощности излучения 2–5 Вт. Образовавшийся струп иссекают ножницами, затем дно раны вторично облучают лазером, что позволяет более тщательно обработать рану, достичь полного гемостаза и предотвратить присоединение вторичной инфекции.

После окончания облучения разрушенные ткани удаляют ватным тампоном, смоченным спиртом или раствором перекиси водорода, что позволяет провести ревизию основания удаляемого элемента, удостовериться в полном разрушении новообразования и ускорить процесс заживления. Если новообразование разрушено не полностью, проводят повторное воздействие лазерным излучением до полного удаления патологической ткани.

Большинство новообразований удаётся успешно удалить за одну процедуру, время которой не превышает 20 минут. У больных кератомами, аденомами сальных желез, сиригомами, папилломами, остроконечными кондиломами с большим количеством элементов, процесс удаления может быть разделен на несколько сеансов с интервалом в 1–2 недели.

Ведение больных после удаления новообразований

После удаления новообразований кожи лазерным излучением с длиной волны 0,81 мкм наложения повязки, как правило, не требуется, за исключением ран, образующихся при деструкции подошвенных бородавок. Пациенту рекомендуют 2–4 раза в сутки смазывать раневую поверхность растворами красителей (бриллиантового зеленого, фуорцина), избегать травмирования раны и контакта с водой, а так-

же самостоятельного удаления струпа до окончания процесса заживления. При мокнущей и присоединении вторичной инфекции назначают водорастворимые мази или присыпки, содержащие антибиотики. Для предотвращения возникновения диспигментаций на месте удаленных новообразований после лечения необходимо избегать инсоляции и использовать солнцезащитный крем.

Для коррекции ухода за послеоперационной зоной, а также контроля полноты и качества лечения обязателен повторный осмотр лечащего врача. У больных кератомами, паукообразными ангиомами, контактиозным моллюском, папилломами и остроконечными кондиломами повторный осмотр проводят через 2–3 недели после удаления, у больных эпидермальными кистами, аденомами сальных желез, синингомами, трихоэпителиомами, мягкими фибромами, невусами, пиогенными гранулемами, капиллярными гемангиомами — через 2–3 месяца. Больных вульгарными бородавками осматривают повторно после заживления раневого дефекта (в среднем через 2–4 недели). При отсутствии полного излечения проводят 1–2 повторные процедуры лазерной деструкции.

Возможные осложнения и способы их устранения

При нарушении пациентами рекомендаций врача по уходу за раневой поверхностью могут наблюдаться случаи присоединения вторичной инфекции, формирования атрофического рубца (при площади поражения более 1 см и заживлении раны вторичным натяжением) и гиперпигментации.

Эффективность применения высокоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны 0,81 мкм

С целью определения оптимальных режимов лечения высокоинтенсивным диодным лазерным излучением с длиной волны 0,81 мкм, а также сравнительной оценки влияния лазерной деструкции, электрокоагуляции и криохирургии жидким азотом на морфологическую картину кожи авторами проведены экспериментальные исследования на 70 морских свинках-альбиносах с последующим гистологическим изучением биоптатов кожи, взятых с участков воздействия.

На 20 морских свинках выполнены морфологические исследования по оценке глубины повреждения, наносимого различными мощностями лазерного излучения (0,5–5 Вт в непрерывном режиме) при экспозиции воздействия 5 секунд. В результате проведенных исследований установлено, что минимальной эффективной мощностью, позволяющей проводить деструкцию кожи, является 0,5 Вт. При увеличении мощности лазерного излучения от 0,5 до 2 Вт происходит нарастание глубины повреждений, однако при дальнейшем повышении мощности до 5 Вт значительного нарастания степени повреждения кожи не наблюдается.

Для сравнения морфологических изменений, развивающихся в коже животных после воздействия высокоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны 0,81 мкм, электротокотом и жидким азотом, у 50 морских свинок на боковой поверхности спины формировали участок деструкции кожи указанными физическими факторами (до подкожно-жировой клетчатки) диаметром 1 см². Электрокоагу-

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАБОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№ ФС-2006/253-У от «15» августа 2006 г.
Действительно до «15» августа 2016 г.

Название медицинской технологии:

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ДИОДНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 0,81 МКМ В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

Аннотация:
Технология заключается в лечении доброкачественных новообразований кожи высокоинтенсивным диодным лазерным излучением с длиной волны 0,81 мкм, позволяющим проводить избирательное удаление различных патологических образований. По данным морфологических исследований, деструкция кожи высокоинтенсивным диодным лазерным излучением с длиной волны 0,81 мкм обладает рядом преимуществ по сравнению с электрокоагуляцией и криодеструкцией жидким азотом — вызывает минимальную травматизацию окружающих здоровых тканей, уменьшает риск развития вторичной инфекции и сроки заживления раны.
*Показания, противопоказания и материально-техническое оснащение изложены в приложении.

Уровень/масштаб использования: кожно-венерологические диспансеры, медицинские центры, больницы, поликлиники.

Разработчик:
ФГУ Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава (107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, корп. 4)
Медицинская технология предназначена для врачей-дерматовенерологов, хирургов, онкологов.

Руководитель
Федеральной службы
Р.У. Хабриев
(подпись, печать)

*Регистрационное удостоверение без приложения недействительно

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАБОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ

№ ФС-2006/253-У от «15» августа 2006 г.

Название медицинской технологии:

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ДИОДНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 0,81 МКМ В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

Показания:

- Папилломовирусные поражения кожи (вульгарные бородавки, папилломы, остроконечные кондиломы);
- Доброкачественные новообразования эпидермиса, дермы и придатков кожи (кератомы, эпидермальные кисты, мягкие фибромы, аденомы сальных желез, синингомы, трихоэпителиомы);
- Поверхностные пороки развития и новообразования сосудов кожи (паукообразные ангиомы, капиллярные гемангиомы, венозные гранулемы);
- Меланоцитарные невусы;
- Контактный меланом.

Противопоказания:

- Склонность к кровотечениям и повышенная кровоточивость;
- Лихорадочные состояния;
- Реакое обострение воспалительных процессов;
- Инфекционные заболевания в острой стадии;
- Психоз с признаками психомоторного возбуждения;
- Кахексия;
- Общее тяжелое состояние и плохое самочувствие больного.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии:

- Лазерный хирургический аппарат, генерирующий излучение с длиной волны 0,81 мкм, мощностью до 10 Вт, в непрерывном или импульсном периодическом режиме с длительностью импульса от 10 до 1000 мкс, порционной и медицинскому применению в установленном порядке;
- Аппарат для эвакуации/фильтрации дыма и газа, разрешенный к медицинскому применению в установленном порядке.

Руководитель
Федеральной службы
Р.У. Хабриев
(подпись, печать)

ляцию проводили аппаратом ЭХВЧ-20-01-МТУСИ, криодеструкцию — криодеструктором «Крио-Иней». Затем на 1, 3, 5, 15 и 20 сутки после воздействия у животных брали биоптаты кожи, в которых при гистологическом исследовании оценивали характер повреждения эпидермиса и дермы, интенсивность воспалительной реакции и сроки развития репаративных процессов в ране.

Для лазерного облучения было характерно быстрое формирование фокусов коагуляционного некроза. Перифокальные изменения (отек, фрагментация коллагеновых волокон) ограничивались верхней частью дермы и вызывались, по всей видимости, некоторым рассеиванием лазерного излучения. Воспалительная реакция была выражена слабо и располагалась четко вокруг зоны некроза. Репаративные процессы начинались на 5 сутки, а полное заживление раны происходило на 15 сутки.

При электрокоагуляционном воздействии в гистологических препаратах, помимо развития коагуляционного некроза, наблюдали зоны обширных перифокальных изменений, которые нарастали в течение первых суток и проявлялись анизотропией ядер клеток эпидермиса, образованием субэпидермальных пузырей и отеком дермы. Воспалительные изменения были более выражены по сравнению с воздействием лазерным излучением. Тем не менее начало репаративных изменений и сроки заживления ран практически не отличались от таковых при лазерном облучении кожи.

При воздействии жидким азотом формирование фокусов коагуляционного некроза происходило медленнее, чем при лазерной деструкции и электрокоагуляции. Деструктивные изменения носили поверхностный и диффузный характер, были более выражены перифокальные изменения и воспалительная реакция. Соответственно значительно возрастали сроки заживления ран, которые при криохирургии составляли 20 суток.

Изучение клинической эффективности высокоинтенсивного диодного лазерного излучения с длиной волны 0,81 мкм и мощностью от 1 до 5 Вт было проведено у 60 больных доброкачественными новообразованиями кожи (кератомами, эпидермальными кистами, сирингомами, аденомами сальных желез, бородавками, остроконечными кондиломами, папилломами, мягкими фибромами, контактным моллюском, меланоцитарными невусами, трихоэпителиомами, паукообразными ангиомами, капиллярными гемангиомами, пиогенными гранулемами). Оценивали такие параметры, как наличие или отсутствие вторичной инфекции и диспигментаций, характер рубцевания, а также развитие или отсутствие рецидива новообразования.

Применение разработанного метода позволило получить хорошие ближайшие клинические и косметические результаты в 93% случаев. В единичных случаях в процессе лечения наблюдали развитие ос-

ложнений, причем все они были связаны с нарушением пациентами рекомендаций врача по уходу за раневой поверхностью. У 2 больных подошвенными бородавками (3,3%) после лечения присоединилась вторичная инфекция. У 1 больного (1,7%) после удаления обширных подошвенных бородавок и заживления лазерной раны вторичным натяжением сформировался атрофический рубец, ещё у 1 больного (1,7%) после удаления меланоцитарного невуса кроме рубца сформировался ободок гиперпигментации. Развития гипертрофических или келоидных рубцов не было отмечено ни в одном случае.

У больных папиллома-вирусы поражением кожи в 25% случаев констатировано рецидивирование новообразований. Рецидивы развивались в основном в случаях неправильного соблюдения пациентами рекомендованных сроков повторного посещения лечащего врача для контрольного осмотра.

Таким образом, по данным морфологических исследований, деструкция кожи диодным инфракрасным лазером обладает рядом преимуществ, по сравнению с электрокоагуляцией и криодеструкцией, в частности, вызывает более быстрое формирование коагуляционного некроза при наименьшей травматизации окружающих тканей, уменьшает риск вторичного инфицирования и сроки заживления послеоперационной раны. Разработанный метод лечения высокоинтенсивным диодным инфракрасным лазерным излучением с длиной волны 0,81 мкм позволяет достичь хороших клинических и косметических результатов у 93% больных доброкачественными новообразованиями кожи, является безопасным и легко выполнимым в амбулаторных условиях, что делает его доступным широкой клинической практике. Внедрение данной медицинской технологии в практику здравоохранения позволит повысить эффективность и сократить сроки лечения, уменьшить побочные эффекты, улучшить косметические результаты терапии доброкачественных новообразований кожи.

Литература

1. Байбеков И.М., Назыров Ф.Г., Ильхамов Ф.А., Мадартов К.М., Исакова С.Т., Азимова Т.В., Ловцова Е.В. Морфологические аспекты лазерных воздействий. Ташкент, 1996. — 208 с.
2. Неворотин А.И. Введение в лазерную хирургию. СПб., 2000. — 175 с.
3. Прикладная лазерная медицина. Учебное и справочное пособие / Под. ред. Х.-П. Берлиена и Г.Й. Мюллера. М., 1997. — 356 с.
4. Baugh WP, Trafeli JP, Barnette DJ Jr, Ross EV. Hair reduction using a scanning 800 nm diode laser. *Dermatol Surg* 2001; 27: 358–64.
5. Campos VB, Dierickx CC, Farinelli WA, Lin TY, Manuskiatti W, Anderson RR. Hair removal with an 800-nm pulsed diode laser. *J Am Acad Dermatol* 2000;43: 442–7.
6. Dierickx CC, Duque V, Anderson RR. Treatment of leg telangiectasia by a pulsed, infrared laser system. *Lasers Surg Med* 1998; 10 (Suppl):40.
7. Eremia S, Li C, Newman N. Laser hair removal with alexandrite versus diode laser using four treatment sessions: 1-year results. *Dermatol Surg* 2001; 27: 925–30.
8. Garden JM, Bakus AD, Miller ID. Diode laser treatment of leg veins [abstract]. *Lasers Surg Med* 1998; 10 (Suppl):38.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ВИТИЛИГО УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМ ЭКСИМЕРНЫМ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 308 НМ. МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ № ФС-2006/254-У ОТ 15 АВГУСТА 2006 Г.

Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации,
ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росмедтехнологий»,
г. Москва,

Технология основана на применении в терапии больных псориазом и витилиго нового вида ультрафиолетового излучения — эксимерного лазерного света с длиной волны 308 нм. В отличие от ультрафиолетового излучения, получаемого с помощью ламповых источников, генерируемый эксимерным лазером ультрафиолетовый свет является лазерным, подается в импульсном режиме с частотой следования импульсов до 200 Гц, длительностью импульсов 30 нс, номинальной рабочей энергией импульсов 2–3 МДж/см²; длина волны его находится в наиболее эффективном терапевтическом диапазоне средневолнового ультрафиолетового спектра (307–313 нм). Эксимерная лазерная система благодаря возможности передачи излучения по гибкому оптоволоконному световоду позволяет проводить лечение очагов поражения в труднодоступных областях тела, воздействовать на патологически измененные участки в оптимальных дозах и исключить отрицательное влияние ультрафиолетового излучения (канцерогенное и потенцирующее фотостарение) на окружающую здоровую кожу. Технология может использоваться в кожно-венерологических диспансерах, медицинских центрах, больницах, поликлиниках, санаториях и предназначена для врачей дерматовенерологов, физиотерапевтов и других специалистов, занимающихся данной патологией.

Заявитель. Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава» (директор — академик РАМН, профессор А.А. Кубанова).

Авторы. Академик РАМН, профессор, д.м.н. А.А. Кубанова, д.м.н. В.А. Волнухин, к.м.н. Д.В. Прощутинская, м.н.с. О.В. Боровая, м.н.с. О.В. Выборнова, врач С.Е. Горяйнова, врач Е.Е. Царегородцева.

Рецензенты:

Заведующий кафедрой кожных и венерических болезней МГМСУ, профессор Ю.Н. Перламутров.

Зам. директора по научной работе ФГУ НИИКВИ, кандидат медицинских наук И.А. Клеменова.

Введение

Псориаз и витилиго до настоящего времени остаются актуальными проблемами дерматологии, поскольку являются хроническими рецидивирующими

дерматозами, лечение которых часто недостаточно эффективно.

Среди немедикаментозных методов лечения псориаза и витилиго ведущее положение занимает ультрафиолетовая терапия. В настоящее время в России больным псориазом и витилиго применяют два метода ультрафиолетовой терапии: селективную фототерапию, заключающуюся в использовании широкополосного средневолнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 280–320 нм, и фотохимиотерапию, основанную на сочетанном использовании фурукумариновых фотосенсибилизаторов и длинноволнового ультрафиолетового излучения с длиной волны 320–400 нм.

В последние годы за рубежом появился новый метод фототерапии псориаза и витилиго ультрафиолетовым эксимерным лазером XTRAC (PhotoMedex Inc, США) с длиной волны 308 нм (Asawanonda P. et al., 2000; Feldman S.R. et al., 2002; Trehan M., Taylor C.R., 2002; Spenser J.M. et al., 2002; Taneja A. et al., 2003). Во всех работах отмечаются высокая эффективность и перспективность нового метода лечения.

Эксимерная лазерная система XTRAC генерирует лазерное ультрафиолетовое излучение в импульсном режиме (частота следования импульсов до 200 Гц, длительность импульсов 30 нс, номинальная рабочая энергия импульсов 2–3 МДж/см²) и узком спектральном диапазоне (308 нм), чем качественно отличается от другой фототерапевтической аппаратуры. Кроме того, благодаря наличию оптоволоконного световода она позволяет подвести к очагам поражения излучение с высокой плотностью энергии, не затрагивая окружающую здоровую кожу, что способствует повышению эффективности лечения и уменьшению риска отрицательного действия ультрафиолетового света (канцерогенного и потенцирующего фотостарение) на участки тела, свободные от высыпаний. Данный метод не требует применения фотосенсибилизаторов, позволяет проводить облучение труднодоступных областей тела (отдельных очагов на волосистой части головы, в подмышечных впадинах, паховых складках, межпальцевых промежутках), может назначаться не только взрослым, но и детям.

Терапевтический эффект эксимерного лазерного излучения основан на иммуносупрессивном действии его на лимфоциты кожи, антипролиферативном влиянии на кератиноциты и стимулирующем действии на рост и функциональную активность меланоцитов.

Технология с использованием эксимерного лазера XTRAC впервые предлагается к использованию на территории Российской Федерации.

Показания к использованию эксимерного ультрафиолетового лазера

1. Ограниченные формы псориаза в стационарной или регрессирующей стадии с площадью поражения не более 10–20% поверхности тела:
 - вульгарный псориаз;
 - ладонно-подошвенный псориаз;
 - псориаз волосистой части головы;
 - псориаз крупных складок.
2. Ограниченные формы витилиго в стационарной или регрессирующей стадии с площадью поражения не более 10–20% поверхности тела:
 - вульгарное витилиго;
 - фокальное витилиго;
 - сегментарное витилиго;
 - акрофациальное витилиго.

Противопоказания к использованию эксимерного ультрафиолетового лазера

Непереносимость ультрафиолетового излучения, заболевания, сопровождающиеся повышенной чувствительностью к свету (пигментная ксеродерма, альбинизм, красная волчанка, синдром Горлина, дерматомиозит, синдром Блюма, синдром наследственного диспластического невуса, синдром Кокейна, порфирии), злокачественные новообразования кожи (в том числе в анамнезе), склонность к образованию келоидных рубцов, применение фотосенсибилизирующих средств, возраст менее 7 лет.

Материально-техническое обеспечение

Для лечения используется эксимерная лазерная система XTRAC XL PLUS (рег. номер. 2002/510) производства фирмы PhotoMedex, Inc (США), основу которой составляет газоразрядный хлорид-ксеноновый лазер, генерирующий ультрафиолетовое излучение с длиной волны 308 нм, частотой следования импульсов до 200 Гц, длительностью импульса 30 нс, номинальной рабочей энергией импульсов 2–3 МДж/см², шириной луча 2 x 2 см.

Описание использования эксимерного ультрафиолетового лазера

Лечение псориаза

Перед началом лечения проводят определение минимальной эритемной дозы (МЭД); результаты фототестирования оценивают через 24 часа.

При локализации псориазических высыпаний на лице, шее, туловище, верхних и нижних конечностях и незначительной инфильтрации очагов поражения лечение начинают с дозы, равной 1 МЭД, при выраженной инфильтрации очагов — с дозы, равной 2 МЭД.

При наличии на локтях и коленях незначительно инфильтрованных псориазических бляшек начальная доза составляет 2 МЭД, при наличии плотных инфильтрованных бляшек назначают дозу, равную 3 МЭД.

Повышение разовой дозы облучения осуществляют каждую процедуру или каждую 2-ю процедуру на 1 МЭД, или 25% от предыдущей дозы. Лечение проводят с режимом 2–3 раза в неделю. Продолжительность курса индивидуальна и зависит от чувствительности больного к лечению, а также динамики кожного процесса и составляет от 5 до 20 процедур.

Лечение витилиго

Начальная доза при лечении всех больных витилиго составляет 50–100 МДж/см² (исходя из того, что МЭД в очагах витилиго эквивалентна 1 МЭД больных с первым фототипом кожи и равна 100 МДж/см²).

При расположении очагов витилиго на лице, шее, в подмышечных впадинах облучение начинают с дозы 50 МДж/см² (0,5 МЭД); при расположении очагов поражения на туловище, конечностях — с дозы 100 МДж/см² (1 МЭД). Процедуры проводят с режимом 2–3 раза в неделю. Каждую процедуру дозу увеличивают на 25–100 МДж/см² (0,25–1 МЭД) до появления слабой эритемы. в дальнейшем, в зависимости от наличия эритемы и индивидуальной переносимости процедур больным, дозу оставляют постоянной или увеличивают на 25–50 МДж/см² (0,25–0,5 МЭД). На курс назначают от 20 до 60 процедур и более.

Возможные осложнения при использовании эксимерного ультрафиолетового лазера и способы их устранения

При лечении эксимерным лазером возможно появление преходящей эритемы, пузырей, зуда, пигментации и сухости кожи. При развитии выраженной эритемы и/или пузырей лечение прерывают на 3–5 дней. После разрешения эритемы и пузырей процедуры возобновляют в уменьшенных дозах. Для уменьшения зуда и сухости кожи рекомендуют смазывание тела смягчающими или увлажняющими средствами. Для предотвращения развития гиперпигментации во время проведения процедур применяют специальный трафарет, экранирующий окружающую очаг здоровую кожу, или наносят на пигментированные участки солнцезащитный крем.

Эффективность использования эксимерного ультрафиолетового лазера

Лечение больных псориазом

Лечение проведено 25 больным псориазом со 2–4 типом кожи в возрасте от 17 до 42 лет (средний возраст 30 лет) с давностью заболевания от 2 до 24 лет (в среднем 13 лет). Все больные страдали вульгарной формой псориаза с торпидным течением и резистентностью к общепринятым методам терапии. Очаги поражения располагались на волосистой части головы, лице, туловище, локтевых и коленных суставах, голенях, кистях и стопах.

Процедуры проводили 2–3 раза в неделю, разовую дозу повышали в зависимости от динамики кожного процесса и переносимости лечения на 50–400 МДж/см² каждую процедуру или каждую 2-ю процедуру. При развитии интенсивной эритемы делали перерыв в лечении; после разрешения эритемы процедуры продолжали с дозы, уменьшенной на 25%.

МЭД варьировала от 250 до 350 МДж/см² (в среднем 308 МДж/см²), начальная доза облучения — от 350 до 1200 МДж/см² (в среднем 600 МДж/см²), максимальная доза — от 500 до 2100 МДж/см² (в среднем 1200 МДж/см²), курсовая доза — от 1400 до 20500 МДж/см² (в среднем 9742 МДж/см²). Количество процедур на курс составляло от 4 до 16 (в среднем 12).

Положительный эффект от лечения наблюдали у 24 (96%) больных; он выражался в уменьшении инфильтрации, эритемы, десквамации, а также сокра-

щении площади очагов поражения. Выраженный терапевтический эффект (клиническое выздоровление и значительное улучшение) достигнуто у 18 (72%) пациентов, улучшение — у 6 (24%), эффект отсутствовал у 1 (4%) больного.

Из побочных эффектов у 7 (28%) больных в процессе лечения наблюдали выраженную эритему, у 4 (16%) — пузыри. Указанные явления не вызывали беспокойства пациентов и быстро регрессировали после временной отмены процедур. Комплаентность к лечению у всех больных была высокой.

Лечение больных витилиго

Лечение проведено 27 больным витилиго в возрасте от 10 до 46 лет (средний возраст 27 лет), со 2–4 фототипом кожи и давностью заболевания от 6 месяцев до 4 лет (в среднем 1,5 года). 26 пациентов страдали вульгарной формой витилиго с локализацией очагов поражения на лице, в подмышечных областях, на туловище и нижних конечностях, 1 больная — фокальной формой заболевания. У 19 больных (70,4%) была стационарная стадия витилиго, у 8 (29,6%) — прогрессирующая стадия.

Процедуры проводили 3 раза в неделю, начальная доза равнялась 50–100 МДж/см². Разовую дозу повышали в зависимости от динамики кожного процесса и переносимости лечения на 25–100 МДж/см² до появления незначительной или умеренно выраженной эритемы, после чего дозу облучения оставляли постоянной.

Максимальная доза варьировала от 200 до 1400 МДж/см² (в среднем 694 МДж/см²), курсо-

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№ ФС-2006/254-У от «15» августа 2006 г.
Действительно до «08» апреля 2012 г.

Название медицинской технологии:

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ВИТИЛИГО
УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМ ЭКСИМЕРНЫМ ЛАЗЕРНЫМ
ИЗЛУЧЕНИЕМ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 308 нм**

Аннотация:
Технология основана на применении в терапии больных псориазом и витилиго эксимерного лазерного света с длиной волны 308 нм. Генерированный эксимерным лазером ультрафиолетовый свет является лазерным, подается в импульсном режиме с частотой следования импульсов до 200 Гц, длительностью импульсов 30 нс, номинальной рабочей энергией импульсов 2–3 мДж/см²; длина волны его находится в наиболее эффективном терапевтическом диапазоне среднегонового ультрафиолетового спектра (307–313 нм). Эксимерная лазерная система, благодаря возможности передачи излучения по гибкому оптоволоконному световоду, позволяет проводить лечение очагов поражения в труднодоступных областях тела, воздействовать на патологически измененные участки в оптимальных дозах и исключать отрицательное влияние ультрафиолетового излучения (канцерогенное и потенцирующее (фотостарение) на окружающую здоровую кожу.
*Показания, противопоказания и материально-техническое оснащение изложены в приложении.

Разработчик:
ФГУ Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава (107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, корп. 4)
Уровень/масштаб использования: технология может применяться в кожно-венерологических диспансерах, медицинских центрах, больницах, поликлиниках, санаториях.
Медицинская технология предназначена для врачей-дерматовенерологов, физиотерапевтов.

Руководитель
Федеральной службы  Р.У.Хабриев
(подпись, печать)

*Регистрационное удостоверение без приложения недействительно.
Форм. № 0010. 07.04.2004. 2004.

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ

№ ФС-2006/254-У от «15» августа 2006 г.

Название медицинской технологии:

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ВИТИЛИГО
УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМ ЭКСИМЕРНЫМ ЛАЗЕРНЫМ
ИЗЛУЧЕНИЕМ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 308 нм**

Показания:

- Ограниченные формы псориаза в стационарной или регрессирующей стадии с площадью поражения не более 10–20% поверхности тела: вульгарный псориаз; ладонно-подошвенный псориаз; псориаз волосистой части головы; псориаз крупных складок;
- Ограниченные формы витилиго в стационарной или регрессирующей стадии с площадью поражения не более 10–20% поверхности тела: вульгарное витилиго; фокальное витилиго; сегментарное витилиго; акроцианальное витилиго.

Противопоказания:

- Непереносимость ультрафиолетового излучения;
- Заболевания, сопровождающиеся повышенной чувствительностью к свету;
- Злокачественные новообразования кожи (в том числе в анамнезе);
- Склонность к образованию келоидных рубцов;
- Применение фотосенсибилизирующих средств;
- Возраст до 7 лет.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии:
Лазерная система XTRAC, производства США (регистрационное удостоверение № 2002/510)

Руководитель
Федеральной службы  Р.У.Хабриев
(подпись, печать)

Форм. № 0010. 07.04.2004. 2004.

вая доза — от 7420 до 33555 МДж/см² (в среднем 15090 МДж/см²). Количество процедур на курс составляло от 24 до 53 (в среднем 39).

Положительный эффект в виде репигментации 16–100% площади очагов витилиго наблюдали у 19 (70,4%) больных, выраженный терапевтический эффект (репигментация более 50% очагов) — у 11 (40,7%), эффект отсутствовал у 8 (29,6%) пациентов.

Среди побочных реакций лечения у 6 (22%) больных наблюдали выраженную эритему, у 2 (5,7%) — чувство жжения, у 1 (2,9%) — сухость кожи. Указанные явления разрешались после временной отмены процедур или уменьшения дозы облучения.

Таким образом, полученные результаты лечения больных псориазом и витилиго свидетельствуют о высокой эффективности и относительной безопасности эксимерного ультрафиолетового лазерного излучения с длиной волны 308 нм.

Применение данной технологии в практике позволит улучшить результаты лечения больных

псориазом и витилиго, сократить сроки лечения, уменьшить курсовую дозу облучения. По сравнению с фотохимиотерапией и селективной фототерапией использование эксимерного лазера расширяет круг пациентов, подлежащих лечению методами ультрафиолетовой терапии.

Список литературы

1. Asawanonda P, Anderson RR, Chang Y, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose-response study // *Arch Dermatol*. 2000; 136(5): 619–24.
2. Feldman SR., Mellen B.G., Housman TS. et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: results of a multicenter study // *J Am Acad Dermatol* 2002. — Vol. 46 — N6. — P. 900–906.
3. Spenser JM, Nossa R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study // *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:5: 727–731.
4. Taneja A, Trehan M, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo // *Int J Dermatol* 2003; 42(8): 658–662.
5. Trehan M, Taylor CR. High-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis // *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:5: 732–737.
6. Trehan M, Taylor CR. Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis // *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:5: 701–708.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

АКИМОВ В.Г., БРАТЦЕВА Е.В.

Current treatments of actinic keratosis

AKIMOV V.G., BRATTSEVA E.V.

ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росмедтехнологий», г. Москва

Актинический кератоз возникает при длительном повторном действии на кожу УФ-излучения. Необходимость лечения этого заболевания обусловлена возможностью развития в очагах актинического кератоза плоскоклеточного рака. Кроме того, эти два заболевания клинически трудно дифференцировать друг от друга. В настоящее время существует широкий выбор методов лечения актинического кератоза (криодеструкция, хирургическое иссечение, дермабразия, химический пилинг, 5-фторурацил, диклофенак, ретиноиды и др.), каждый из которых обладает своими преимуществами и недостатками. Самыми современными методами являются иммунофармакотерапия препаратами имиквимода и фотодинамическая терапия с 5-аминолевулиновой кислотой. В обзоре представлены результаты клинических исследований эффективности терапии актинического кератоза различными методами.

Ключевые слова: актинический кератоз, плоскоклеточный рак, методы лечения.

Actinic keratosis is a common disease caused by chronic UVR exposure. These lesions should be treated because they may evolve into lesions clinically indistinguishable from those of invasive squamous cell carcinoma. Treatment options for actinic keratosis include a lot of different methods (cryosurgery, excisional surgery, dermabrasion, chemical peels, 5-fluorouracil, diclofenac, retinoids, etc.) each with advantages and limitations. The most up-to-date treatments are imiquimod and photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid. Different clinical trials of effectiveness of combined therapy are also under way.

Key words: actinic keratosis, squamous cell carcinoma, different methods of treatment.

Актинический кератоз (АК) — заболевание, возникающее при длительном повторном действии на кожу интегрального УФ-излучения, в исключительных случаях только УФВ (290–320 нм). По данным Американской академии дерматологии, 60% людей со светлой кожей (фототип I–III) старше 40 лет имеют, по крайней мере, один очаг АК. Предрасполагающим фактором к развитию АК является также частая и длительная инсоляция.

Клиническая картина АК представлена одним, но чаще множественными очагами гиперкератоза. На местах, подвергавшихся инсоляции, могут встречаться также папулезные элементы, окруженные эритематозным венчиком. Очаги покрыты плотными беловатыми чешуйками или корками, удаление которых затруднено и сопровождается болезненностью. Очаги склонны к периферическому росту и могут образовывать бляшки диаметром до 10 мм, в большинстве случаев высыпания не сопровождаются субъективными ощущениями, но иногда пациентов беспокоят жжение, зуд или болезненность при пальпации элемента. Поверхность очагов обычно шершавая, грубая, как наждачная бумага. Такие элементы плохо различимы при визуальном осмотре, но легче определяются при пальпации («лучше чувствовать, чем видеть») или при ярком освещении.

Актуальность проблемы АК заключается в том, что плоскоклеточный рак в 60% случаев развивается именно из очагов АК, тогда как только 40% образуются *de novo* [1]. Вероятность развития плоскоклеточного рака в очагах АК оценивается от 0,85% [2] до 26% [3] на один очаг в год. В большинстве случаев плоскоклеточный рак, развившийся в очагах АК, протекает благоприятно, но в редких случаях может метастазировать. Невозможно предсказать, в каком именно очаге АК разовьется рак, поэтому необходимость лечения больных АК не вызывает сомнения [4, 5].

Современные методы лечения направлены на деструкцию очагов АК. Выбор метода лечения зависит от размеров очагов, их анатомической локализации, характера роста, площади поражения, ранее проводимого лечения, общего состояния пациента и его пожеланий.

Общепринятые методы лечения АК включают криотерапию, препараты для наружного лечения, лазерную терапию. Электродессикация и кюретаж, химический пилинг, дермабразия используются реже, но достаточно эффективны. В последнее время хорошие результаты в лечении продемонстрировали фотодинамическая терапия (ФДТ) и иммуномодулирующий препарат имиквимод. Персистенция очагов после поведенного лечения должна вызывать подозрение на рак, что требует биопсии или полного иссечения очага с последующим гистологическим исследованием.

Методы лечения АК разделяются на физические, химические, фармакоиммунологические и комбинированные.

Физические методы лечения

Криотерапия — наиболее популярный и эффективный метод лечения изолированных очагов АК [6, 7]. В США, например, удаление очагов АК физическими методами является наиболее часто производимой дерматологической процедурой на амбулаторном приеме [8]. Криотерапия используется как при наличии небольшого количества очагов малого размера, так и при множественных рассредоточенных очагах. Жидкий азот наносится непосредственно на очаг и разрушает его. Данный метод прост в применении, доступен, высокоэффективен. При диссеминированных высыпаниях рекомендуется дополнительное проведение криопилинга [9]. Несмотря на широкую распространенность криотерапии, критерии в отношении частоты, длительности, интенсивности лечения разработаны недостаточно, имеются лишь отдельные масштабные контролируемые исследования.

Проведенное R.M. Szeimies и соавт. [10] рандомизированное клиническое исследование эффективности двукратного криолечения 699 очагов АК привело к выздоровлению в 81% случаев при поверхностном АК, в 71% — при обычном и в 69% — при гиперкератотическом. Рецидивы в течение 1 года после лечения встречаются в 1,2–12% случаев [9]. Недостатками метода являются болезненность, покраснение, отечность, образование пузырей, гипер- или чаще гипопигментация, образование рубцов. Особую осторожность необходимо проявлять при лечении очагов АК вблизи сухожилий, в частности на тыле кистей. Тонкая кожа этой области и отсутствие защиты подлежащих тканей делают высоким риск такого серьезного осложнения, как повреждение сухожилий.

К.Е. Thai и соавт. [11] проводили проспективное мультицентровое исследование эффективности криотерапии очагов АК размером более 5 мм на лице и голове. В исследовании принимали участие 90 пациентов. Авторы оценивали продолжительность воздействия жидкого азота на элемент, косметический эффект и побочные явления. При оценке результатов полное клиническое излечение было достигнуто у 67,2% пациентов. Авторы отмечают, что сокращение времени воздействия жидкого азота на очаги АК приводит к ухудшению результатов лечения. Гипопигментации после лечения отмечались у 29% от пациентов с клиническим излечением, при этом частота гипопигментации увеличивалась с повышением времени экспозиции жидкого азота. Удовлетворительные косметические результаты отмечались в 94% случаев. Наиболее частые побочные эффекты включали жжение или болезненность, эритему и отечность кожи. Несмотря на то что в данном исследовании клиническое выздоровление отмеча-

лось гораздо реже (67,2%) по сравнению с наблюдениями R.M. Szeimies (81%) [10], авторы считают применение криотерапии эффективным методом лечения АК.

Также широко распространено механическое удаление высыпаний посредством *кюретажа*, сопровождаемого иногда *электродесикацией* [12]. Метод пригоден для лечения всех форм АК, но особенно удобен при гиперкератотической форме [13]. Еще одной положительной стороной метода является возможность гистологического исследования материала. Показаниями для этого вида лечения являются подозрение на трансформацию АК в плоскоклеточный рак, устойчивость к другим методам лечения. Использование этого метода требует локального обезболивания.

Хирургическое удаление проводится в тех случаях, когда предыдущее лечение было неэффективно либо есть подозрение на инвазивный рост и необходимо гистологическое исследование. Рекомендуется проводить гистологическое исследование очагов у пациентов со сниженным иммунитетом, подвергавшихся интенсивной инсоляции, радиационному излучению, воздействию канцерогенных факторов; у пациентов с пигментной ксеродермой, альбинизмом; у лиц, контактировавших с соединениями мышьяка; у пациентов с раком кожи в анамнезе, так как у этой категории пациентов высок риск развития плоскоклеточного рака кожи.

Лазеротерапия с применением высокоинтенсивного CO₂, YAG или других типов лазера используется как для лечения единичных высыпаний, так и в виде лазерного пилинга при распространенном процессе. Лазеротерапия рекомендуется для лечения очагов АК на красной кайме губ («солнечный хейлит»). Заживление очага происходит в течение 2–4 нед. Полное выздоровление достигается в 90–100% случаев, частота рецидивов составляет 10–15% для единичных высыпаний при наблюдении от 3 до 6 мес. [14, 15].

Химические методы лечения

Наружная терапия — наиболее часто применяемый метод при лечении множественных очагов АК. Основными препаратами на сегодняшний день являются подофиллин и 5-фторурацил. Однако всасывание подофиллина через кожу может вызывать общие токсические реакции.

Аналог пиримидина 5-фторурацил, который тормозит синтез пиримидиновых нуклеотидов, действуя на тимидинсинтетазу, является антиметаболитом. Этот препарат практически не всасывается с поверхности кожи. Он наносится 2 раза в неделю в течение 2–4 нед. в случае локализации очагов на лице, но при локализации очагов на туловище может потребоваться более длительное лечение. Применение препарата ограничивается сравнительно часто наблюдаемыми выраженными воспалитель-

ными реакциями, сухостью кожи, зудом, жжением и иногда болями, образованием эрозий и язв. Также пациенты вынуждены избегать пребывания на солнце, поскольку 5-фторурацил является фотосенсибилизатором. Следует учитывать, что у 5–10% населения отмечается полиморфизм дигидропиримидин-дегидрогеназы, что ведет к недостатку этого фермента, метаболизирующего 5-фторурацил. В редких случаях применение 5-фторурацила наружно в стандартных дозировках у этих пациентов может привести к развитию угрожающих жизни осложнений, например токсического агранулоцитоза [16]. Интенсивность нежелательных побочных явлений коррелирует с распространенностью процесса. Исследования последних лет показывают, что эффективность лечения с применением 0,5% мази 5-фторурацила сравнима с таковой 5% мази при лучшей переносимости первой [17–19]. Эффективность метода составляет около 50%, рецидивы наблюдаются в 55% случаев [18, 20].

Деструктивное действие на очаги АК оказывают также срединный или глубокий *химический пилинг*. Химические вещества, применяемые при химическом пилинге (трихлоруксусная кислота, высокопроцентные α -гидроксикислоты, фенол, хлорид цинка), вызывают удаление слоев эпидермиса и верхних частей дермы. Восстановление эпидермиса происходит в среднем через 7 дней. Пилинг является альтернативной методикой при распространенных актинических кератозах в области лица, если число очагов превышает 15, и при неэффективности предыдущих методов лечения (криотерапия, наружное фармакологическое лечение и кюретаж с электродесикацией). Эффективность метода зависит от наносимого средства и составляет около 75%, частота рецидивов в течение 1 года после лечения — 25–30% [21].

N. Lawrence и соавт. [22] оценивали сравнительную эффективность срединного пилинга (Jessner's solution и 35% трихлоруксусной кислотой) и аппликаций 5-фторурацила при лечении распространенного АК на лице. В течение 3 недель 15 пациентов получали лечение, которое заключалось в однократном проведении пилинга на левой стороне лица и нанесении крема 5-фторурацила 2 раза в день на правую сторону. Результаты оценивались сразу после окончания лечения, через 1, 6 и 12 мес. Авторы сообщают, что оба метода лечения уменьшали количество элементов на 75% при сохранении положительных результатов не менее 12 месяцев. Пациенты предпочитали проведение пилинга нанесению крема, так как процедура пилинга была однократной и менее болезненной. При дальнейшем наблюдении за пациентами отмечено появление новых элементов на обеих половинах лица в сроки от 12 до 32 мес. [23].

Дермабразия также применяется при лечении АК в случаях неэффективности криотерапии, на-

ружного фармакологического лечения и кюретажа с электродесикацией, при наличии множественных (более 15) элементов.

Фармакоиммунологические методы лечения

Сравнительно недавно в распоряжении врачей появился новый препарат *имиквимод*, который является специфическим агонистом рецепторов TLR-7 и относится к новому классу модификаторов иммунного ответа [24]. Имиквимод первично связывает Toll-like-рецепторы антигенпрезентирующих клеток. Это ведет к активации ядерного фактора транскрипции NF- κ B и к последующему повышению уровня IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ и других цитокинов, которые являются индукторами воспалительного ответа. Данные свойства объясняют противовирусное и противоопухолевое действие препарата [25, 26]. В терапии АК в настоящее время имиквимод применяется в виде 5% крема. Рекомендуется наносить крем дважды в неделю с 3–4-дневными перерывами в течение 16 нед. Полное выздоровление, по разным данным, достигается у 45% [27], до 84% пациентов при частоте рецидивов в течение года после терапии около 10% [28]. Воспалительная реакция, лежащая в основе действия препарата, может быть довольно выраженной и сопровождаться интенсивным покраснением, образованием корок, инфильтратами, эрозиями, зудом, болями. Побочные эффекты возникают в среднем у 77,2% пациентов [27]. Описаны также такие системные побочные явления, как боли суставов, мышц, головная боль, редко — лихорадка.

Ретиноиды являются дериватами витамина А. Они устраняют вызванный УФ-облучением дефицит витамина А в эпидермисе, дают антиоксидантный эффект [29, 30], уменьшают число так называемых ожоговых клеток при избыточной инсоляции. Как было показано M. Moriarty и соавт. [31], ретиноидный препарат этретинат при его местном применении эффективен в 85% случаев. Параллельное применение 5-фторурацила наружно 2 раза в день и 20 мг изотретиноина внутрь позволило C. Sander и соавт. [32] в течение 21 дня лечения достичь у всех 27 пациентов с множественной диссеминированной формой АК уменьшения проявлений заболевания и у 82% — полного выздоровления. D. Shuttleworth и соавт. [33] наблюдали морбидитический эффект при системном применении малых доз ацитретина у пациентов с множественными и/или рецидивирующими опухолями кожи после трансплантации органов. Этот эффект касался как развития АК, так и других немеланоцитарных опухолей и был выражен на протяжении от нескольких месяцев до нескольких лет. В других работах указывается, что топические ретиноиды, в частности ретинальдегид, оказывают лишь незначительное позитивное терапевтическое и профилактическое влияние на АК или лежащие в его основе неопласти-

ческие процессы [34–36]. В клиническом исследовании S. Kang и соавт. [37] аппликация другого ретиноида — адапалена — вызывала лишь посветление высыпаний, но не их исчезновение.

Среди характерных для топических ретиноидов побочных явлений необходимо отметить сравнительно часто встречающиеся воспалительные реакции, развитие эрозий, чувство жжения, боли.

Препарат *диклофенак*, ингибирующий циклооксигеназу-1 и 2 (СОХ-1 и -2), с недавних пор применяется в виде 3% геля с добавлением 2,5% гиалуроновой кислоты. СОХ-2 играет большую роль в развитии кожных опухолей. Ее повышенная экспрессия отмечается как в нормальной УФ-экспонированной коже, так и в очагах базальноклеточного рака [38–40]. Диклофенак путем ингибирования СОХ-2 тормозит синтез простагландина Е2, который способствует развитию опухолей вследствие торможения апоптоза, индукции ангиогенеза и иммуносупрессии [41]. Значение гиалуроновой кислоты в лечебном эффекте пока выяснено недостаточно. Она, предположительно, повышает биодоступность действующей субстанции в очагах поражения [42]. Гель наносится 2 раза в день. Недостатком метода является достижение полного излечения лишь у 47% пациентов, при этом терапия длится не менее 3 мес. [43]. Из побочных действий известны покраснение, сухость кожи, гипо- и парестезии, зуд, сенсibilизация.

Преимуществом фармакоиммунологических препаратов является возможность их использования для терапии множественных и распространенных очагов АК, а также для лечения еще клинически незаметных высыпаний. Кроме того, применение фармакоиммунологических препаратов не вызывает образования рубцов.

Комбинированные методы лечения

К новым методам лечения АК относится также фотодинамическая терапия (ФДТ), обладающая теми же достоинствами, что и фармакоиммунологические методы лечения, а также высокой эффективностью и дающая отличные косметические результаты. В дерматологии ФДТ на настоящий момент применяется в лечении не только АК, но и поверхностного базально-клеточного рака, с косметическими целями для фотоомоложения, в лечении акне, жирной себореи (sebaceous skin), розацеа и ринофимы [44]. Метод заключается в предварительной фотосенсibilизации очагов 5-аминолевулиновой кислотой (5-ALA) с последующим (через 14–18 часов) облучением лучами видимого, чаще всего красного, спектра. Диспластические клетки, вследствие своего гиперпролиферативного статуса, аккумулируют 5-ALA более интенсивно, чем здоровые, и индуцируют синтез мощного фотосенсibilизатора протопорфирина IX. Облучение вызывает избирательные цитотоксические и цитостатические процессы в пораженных клетках вследствие образования активи-

рованных форм кислорода: синглетного кислорода и супероксидного радикала. Глубина проникновения лучей 3–4 мм. Полное выздоровление наблюдается в 70–78% случаев после однократного лечения, в 90% — после 2 облучений и более [10, 45–47]. Данный метод больше всего подходит для лечения АК без гиперкератоза, особенно если у пациента более 10 очагов. Косметические результаты применения ФДТ, по оценке как врачей, так и пациентов, превосходят криотерапию. К недостаткам, однако, относятся болезненность во время облучения, иногда выраженная локальная реакция в виде покраснения, зуда, болей, образования корок, эрозий, инфльтрации кожи.

В настоящее время в ФДТ используются новые фотосенсibilизаторы, например, дериваты 5-ALA: метиламинолевулинат — для лечения АК и трудно поддающегося терапии базально-клеточного рака кожи, гексиламинолевулинат — для лечения поверхностного рака мочевого пузыря [48]. Во многих центрах проводятся также исследования с применением различных источников излучения в ФДТ с подбором оптимальных доз, длительности воздействия и т. д. [49, 50].

S. Smith и соавт. [51] провели рандомизированное исследование с участием 36 пациентов с АК лица и кожи головы. Пациентам одной группы (n = 12) на очаги АК наносили наружно 5-ALA на 1 ч., затем эти места облучали синим светом в течение 1000 сек. Второй группе пациентов (n = 12) наносили наружно 5-ALA также на 1 ч., затем соединение активировалось импульсным лазером с длиной волны 595 нм. Пациенты обеих групп получали лечение дважды с перерывом 30 дней. Пациенты третьей группы (n = 11) получали наружно 5-фторурацил 1 или 2 раза в день на очаги АК в течение 4 нед. Авторы делают заключение, что ФДТ с применением синего света по эффективности не уступает лечению 5-фторурацилом. ФДТ с применением лазерного излучения была менее эффективна. Однако оба метода ФДТ лучше переносились пациентами, чем лечение 5-фторурацилом.

Н.А. Кугва и соавт. [52] изучали эффективность однократной процедуры ФДТ с нанесением 5-ALA и последующим облучением красным светом (halogen emitting red light) по сравнению с кремом 5-фторурацила дважды в день в течение 3 нед. у больных с АК. При этом ФДТ применялась на правую руку, а 5-фторурацил — на левую руку того же пациента. Авторы делают заключение, что ФДТ так же эффективна, как лечение 5-фторурацилом. Оба вида лечения сопровождались болевыми ощущениями и покраснением, ФДТ — в первые 2 нед. от начала лечения, а 5-фторурацил — на 3-й и 4-й недели.

D.J. Gilbert [53] сообщает об успешном комбинированном применении ФДТ и 5-фторурацила у 15 пациентов с множественными диссеминированными очагами АК на лице. Пациенты наноси-

ли 5-фторурацил на ночь в течение 5 дней подряд, затем на 6-й день проводилась ФДТ с 5-ALA. В результате лечения 90% очагов АК разрешились, результаты лечения сохранялись у 14 пациентов при наблюдении от 1 мес. до 1 года. Автор делает заключение, что данная методика эффективна при лечении пациентов с множественными очагами АК.

Литература

- Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 1998 Sep; 37(9): 677-81.
- Habif T. *Clinical dermatology*, 4th ed. St. Louis, MO: Mosby-Yearbook, Inc.; 2004. p. 736-43.
- Marks R. Solar keratoses and other benign tumors. *Aust Fam Physician.* 1986 Aug; 15(8): 1071.
- Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol.* 1991 Jul; 127(7): 1029-31.
- Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006 Jul; 155(1): 9-22.
- Dinehart S.M. The treatment of actinic keratoses // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 42: 25-28.
- Zouboulis Ch.C. Principles of cutaneous cryosurgery: An update. *Dermatology.* 1999; 198: 111-117.
- Fleischer AB, Jr, Feldman SR, White RE, Leshin B, Byington R. Procedures for skin diseases performed by physicians in 1993 and 1994: analysis of data from the National Ambulatory Medical Care Survey. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 719-24.
- Chiarello S.E. Cryopeeling (Extensive Cryosurgery) for Treatment of Actinic Keratoses: An Update and Comparison. *Dermatol. Surg.* 2000; 26: 728-732.
- Szeimies R.M., Karrer S., Radakovic-Fijan S. et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 258-262.
- Thai K.E., Fergin P., Freeman M., Vinciullo C., Francis D., Spelman L, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2004 Sept; 43 (9): 687-92.
- Schwartz R.A. Therapeutic perspectives in actinic and other keratoses. *Int. J. Dermatol.* 1996; 35: 533-538.
- Fu W., Cockerell C. The Actinic (Solar) Keratosis. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 66-70.
- Wollina U., Konrad H., Karamfilov T. Treatment of common warts and actinic keratoses by Er: YAG laser. *J. Cutan. Laser Ther.* 2001; 3: 63-66.
- Yu T.C., Rahman Z., Ross B.S. Actinic keratoses-surgical and physical therapeutic modalities. *Cutis.* 2003; 71: 381-384.
- Johnson M.P., Hageboutros A., Wang K. et al. Life threatening toxicity in a dihydropyrimidin-dehydrogenase-deficiency patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clinical Cancer Research.* 1999; 5: 2006-2011.
- Jorizzo J., Stewart D., Bucko A. et al. Randomized trial evaluating a new 0,5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1-, 2-, or 4-week treatment in patients with actinic keratosis. *Cutis.* 2002; 10: 335-339.
- Levy S., Furst K., Chern W. A Comparison of the Skin Permeation of Three Topical 0,5% Fluorouracil Formulations with That of a 5% Formulation. *Clin. Therapeutics.* 2001; 23: 901-907.
- Loven K., Stein L., Furst K., Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0,5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin. Ther.* 2002; 24: 990-1000.
- Gupta A.K. The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: a pharmacoeconomic evaluation. *Cutis.* 2002; 70: 30-36.
- Stone P.A. The use of modified phenol for chemical face peeling. *Clin. Plast. Surg.* 1998; 25: 21-44.
- Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz PD Jr. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 1995 Feb; 131(2): 176-81.
- Whitheiler DD., Lawrence N., Cox SE., Cruz C., Cockerell CJ., Freeman RG. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg.* 1997 Mar; 23(3): 191-6.
- Hemmi H., Kaisho T., Takeuchi O. et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat. Immunol.* 2002; 3: 196-200.
- Miller RL., Gerster JF., Owens M.L. et al. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int. J. Immunopharmacol.* 1999; 21:1-14.
- Testerman T.L., Gerster J.F., Imbertson L.M. et al. Cytokine induction by the immunomodulators Imiquimod and S-27609. *J. Leukoc. Biol.* 1995; 58: 365-372.
- Lebwohl M., Dinehart S., Whiting D. et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad. Dermatol.* 2004; 50: 714-721.
- Stockfleth E., Meyer T., Benninghoff B. et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch. Dermatol.* 2002; 138: 1498-1502.
- Sorg O., Tran C., Sauaii J.H. Cutaneous vitamins A and E in the context of ultraviolet- or chemically-induced oxidative stress. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 2001; 14: 363-372.
- Sachsenberg-Studer E.M. Tolerance of topical retinaldehyde in humans. *Dermatology.* 1999; 199:61-63.
- Moriarty M., Dunn J., Darragh A. et al. Etretinate in treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study. *Lancet.* 1982; 13: 364-365.
- Sander C.A., Pfeiffer Ch., Kligman A.M., Plewig G. Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 36: 236-238.
- Shuttleworth D., Marks R., Griffin P.J., Salaman J.R. Treatment of cutaneous neoplasia with etretinate in renal transplant recipients. *Q. J. Med.* 1988; 68: P. 717-725.
- Campanelli A., Naldi L. A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehyde (0,05%) on the development of actinic keratosis. *Dermatology.* 2000; 205: 146-152.
- Humphreys T.R., Werth V., Dzubow L., Kligman A. Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 34: 638-644.
- Smit J.V., deSevaux R.G., Blokx W.A. et al. Acitretin treatment in (pre)malignant skin disorders of renal transplant recipients: Histologic and immunohistochemical effects. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50: 189-196.
- Kang S., Goldfieb M. T., Weiss J.S., Metz R.D. et al. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: a randomized trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 83-90.
- An K.P., Athar M., Tang X. Cyclooxygenase-2 expression in murine and human non-melanoma skin cancers: Implications for therapeutic approaches. *Photochem. Photobiol.* 2002; 76: 73-80.
- Athar M., An K.P., Morel K.D. Ultraviolet B (UVB)-induced COX-2 expression in murine skin: An immunohistochemical study. *Biophys. Res. Commun.* 2001; 280: 1042-1047.
- Tripp C.S., Blomme E.A., Chinn K.S. et al. Epidermal COX-2 induction following ultraviolet irradiation: Suggested mechanism for the role of COX-2 inhibition in photoprotection. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121: 853-861.
- Jung Y.J., Isaacs J.S., Lee S. et al. IL-1 β -mediated up-regulation of HIE-1/lavian NF B/COX-2 pathway identifies HIE-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *EASE J.* 2003; 17: 2115-2117.
- Moore A.R., Willoughby D.A. Hyaluronan as a drug delivery system for diclofenac: a hypothesis for mode of action. *Int. J. Tissue React.* 1995; 17: 153-156.
- Rivers J.K., Arlette J., Shear N. et al. Topical treatment of actinic keratoses with 3,0% diclofenac in 2,5% hyaluronan gel. *Brit. J. Dermatol.* 2002; 146: 94-100.

44. Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN, Taub AF, Geronemus RG, et al. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *J Drugs Dermatol.* 2006 Feb;5(2):140-54.
45. Morton C.A., Brown S.B., Collins S. et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Brit. J. Dermatology.* 2002; 146: 552—567.
46. Pariser D.M., Lowe N.J., Stewart D.M. et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48: 227—232.
47. Schmook T., Stockfleth E. Current treatment patterns in non-melanoma skin cancer across Europe. *J. Dermatolog. Treat.* 2003; 14: 3—10.
48. Fotinos N, Campo MA, Popowycz F, Gurny R, Lange N. 5-Aminolevulinic Acid Derivatives in Photomedicine: Basics, Application and Perspectives. *Photochem Photobiol.* 2006 Feb 1.
49. Babilas P, Kohl E, Maisch T, Backer H, Gross B, Branzan AL, Baumler W, Landthaler M, Karrer S, Szeimies RM. In vitro and in vivo comparison of two different light sources for topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2006 Apr; 154(4): 712-718.
50. Radakovic-Fijan S, Blecha-Thalhammer U, Kittler H, Honigsmann H, Tanew A. Efficacy of 3 different light doses in the treatment of actinic keratosis with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: a randomized, observer-blinded, inpatient, comparison study. *J. Am Acad Dermatol.* 2005 Nov; 53(5): 823-7.
51. Smith S., Piacquadio D., Morhenn V., Atkin D., Fitzpatrick R. Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. *J. Drugs Dermatol.* 2003 Dec; 2(6): 629-35.
52. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep; 41(3 Pt 1): 414-8.
53. Gilbert DJ. Treatment of actinic keratoses with sequential combination of 5-fluorouracil and photodynamic therapy. *J. Drugs Dermatol.* 2005 Mar-Apr; 4(2): 161-3.

Поступила в редакцию 06.02.2007.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА КОНФОКАЛЬНОЙ МИКРОСКОПИИ В ДЕРМАТОЛОГИИ

РУКША Т.Г., ПРОХОРЕНКОВ В.И., ТАКСАНОВА Е.И.

Application of confocal microscopy in dermatology

RUKSHA T.G., PROKHORENKOV V.I., TAKSANOVA E.I.

ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Красноярск

Конфокальная микроскопия получила широкое распространение в клеточной биологии благодаря возможности применения данного метода для изучения структуры клеток и клеточных органелл, определения колокализации белков и проведения наблюдений за функционированием живых клеток. Данный метод имеет широкие перспективы использования в дерматологии с целью прижизненного изучения патологических процессов в коже.

Ключевые слова: актинический кератоз, плоскоклеточный рак, методы лечения.

Confocal microscopy gained wide spread occurrence in cell biology due to capacity of this method to study cell structure and cell organella, to determine protein colocalization and to conduct observations over live cells. This method possesses extensive outlook of application in dermatology at vital study of pathologic processes in skin.

Key words: actinic keratosis, squamous cell carcinoma, different methods of treatment.

Первый конфокальный микроскоп был создан в 1955 году и применен в дерматологии для изучения нервных окончаний кожи. С дальнейшим развитием возможностей записи видеоизображения, а также цифровых технологий конфокальная микроскопия получила широкое распространение в научных исследованиях. Данная методика обладает рядом преимуществ, позволяющих рассматривать ее как один из новых клинико-диагностических методов.

Конфокальной данный вид микроскопии был назван из-за того, что линза объектива используется одновременно для подсветки образца и для получения изображения. Основной принцип конфокальной микроскопии заключается в регистрации изображения в каждой точке объекта и в дальнейшем изображении светового сигнала, полученного от этой точки. Суть метода заключается в следующем:

- ярко освещается одна отдельная точка образца в каждый момент времени;
- регистрация света производится только от одной, освещенной точки, в то время как свет от остальных точек задерживается диафрагмой;
- осуществляется оптическое сканирование, в результате которого воссоздается полное изображение [1].

Конфокальная микроскопия имеет два выраженных преимущества — возможность получения прижизненного изображения на клеточном уровне и демонстрация изображения в четырех измерениях — высота, ширина, глубина и время. Применение конфокальной микроскопии в дерматологии особенно привлекатель-

но в связи с возможностью использования данного метода в неинвазивных исследованиях, без взятия биопсии. Конфокальная микроскопия делает возможным анализировать образования кожи с высокой степенью разрешения и в реальном времени.

В экспериментальных исследованиях широкое распространение конфокальной микроскопии обусловлено возможностью использования нескольких источников света с различной длиной волн, что позволяет применять несколько флюорофоров. Обычно используются лазерные источники света: аргоновый лазер (длина волны 488 и 514 нм), криптоновый (длина волны 568 нм), аргоново-криптоновый (длина волны 488, 514, 568 нм), гелий-неоновый (длина волны 633 нм). Это делает возможным применять одновременно набор различных флуоресцентных проб и в одном образце использовать несколько их комбинаций [1].

Данное преимущество конфокальной микроскопии позволяет определять пространственные взаимоотношения молекул, а также внутриклеточную локализацию искомого антигена (рис. 1). Достоинством метода является возможность выполнения такого анализа как в живых, так и в фиксированных клетках. При наложении двух изображений, полученных при использовании двух различных флуоресцентных красителей, и при совпадении пикселей изображений происходит изменение цвета совмещенного изображения [2]. Так, например, при окраске митохондрий с помощью специфического митохондриального красителя Mitotracker red (красное свечение) и при связывании белка с предположительной митохондриальной локализацией со специфическими антителами, меченными флю-

орохромом FITC (зеленое свечение), образец сканируется сперва с помощью лазера, определяющего Mitotracker, а потом — FITC. В результате при наложении двух снимков и при локализации определяемого белка в митохондриях появляется желтое окрашивание — признак того, что интересующий белок находится в митохондриях [3].

В дерматологии данный вид исследования применялся для определения наличия экспрессии рецепторов, связанных с G-белками в мастоцитах [4], оценки эффективности транспорта через волосяные фолликулы флуоресцентных микросфер, исполь-

зуемых в качестве модели для изучения скорости проникновения в кожу фармакологических агентов [5]. Конфокальная микроскопия применялась для наблюдения за передвижением клеток Лангерганса прижизненно при использовании в качестве модели лабораторных животных с помощью мечения клеток Лангерганса зеленым флуоресцентным белком [6].

Как уже указывалось выше, важной особенностью конфокальной микроскопии является возможность исследования ткани на субклеточном уровне без ее повреждения. В эпителиальных тканях конфокальная микроскопия позволяет достигать разрешения 1 мкм

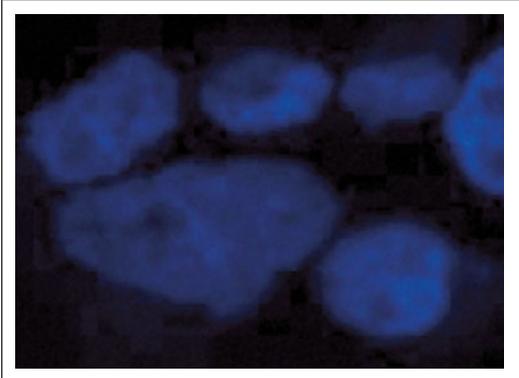
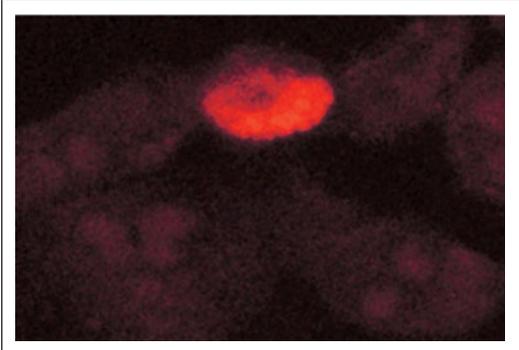
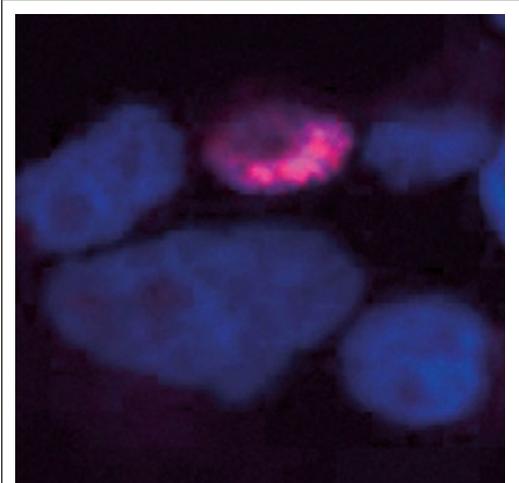
	<p>Ядра клеток (DAPI, флуоресцентный маркер ДНК, окрашивающий ядра в синий цвет). Ув. х600.</p>
	<p>Тот же препарат: клетка, экспрессирующая антиген Ki-67 (красное окрашивание). Ув. х600.</p>
	<p>Тот же препарат: появление розового окрашивания при совмещении двух изображений свидетельствует о присутствии Ki-67 в ядре клетки.</p>

Рис. 1. Определение субклеточной локализации маркера пролиферации Ki-67 в клетках плоскоклеточного рака кожи. Фото авторов.

с глубиной проникновения 350–500 мкм и проводить неинвазивные исследования в режиме реального времени [7, 8]. В клинических экспериментах в дерматологии наибольший интерес представляет исследование морфологии клеток кожи, в первую очередь при неопластических процессах.

Так, меланин, содержащийся в цитоплазме клеток эпидермиса, обладает хорошей способностью отражать свет, что обеспечивает возможность изучения структуры эпителиальных клеток на всю толщину эпидермиса. Другим источником отраженного света могут являться ядра клеток. В последнем случае для усиления эффекта применяется обработка 3–6% раствором уксусной кислоты.

С помощью конфокальной микроскопии возможно определение содержания меланина в меланоцитах, кератиноцитах. В коже лабораторных животных содержание меланина, определяемое с помощью конфокальной микроскопии, достоверно коррелировало с уровнем пигмента, выявляемого с помощью окраски по методу Фонтана-Мэссон [9]. В другом исследовании с помощью конфокальной микроскопии проводилась дифференциальная диагностика врожденных меланоцитарных невусов и меланомы кожи. Из 7 исследуемых невусов в 1 были обнаружены признаки меланомы: увеличение числа интраэпидермальных атипичных меланоцитов, потеря нормальной структуры эпидермиса, что в дальнейшем было подтверждено с помощью гистологического исследования [10].

Существуют данные о применении конфокальной микроскопии в диагностике беспигментной меланомы кожи: с помощью данного метода определялись атипичные пролиферирующие интраэпидермальные меланоциты, что в дальнейшем было подтверждено методами иммуногистохимии и электронной микроскопии [11]. Конфокальная микроскопия успешно применяется для определения четких границ опухоли, а также с целью мониторинга излеченности заболевания в послеоперационном периоде [12].

При базально-клеточной карциноме с помощью конфокальной микроскопии определяются характерные базалоидные клетки с вытянутыми ядрами, моноклеарный инфильтрат вокруг опухолевых комплексов, а также изменение количества кровеносных сосудов [13].

Другим примером использования конфокальной микроскопии в прижизненных исследованиях является оценка наличия морфологических признаков аллергического контактного дерматита. При этом было возможно определить уровень акантоза, спонгиоза, экзоцитоза. Специфичность данного метода достигала 95,8–100%. Авторы исследования предположили, что метод может являться альтернативой кожным аппликационным пробам [14]. При исследовании псориазических элементов определялись кератиноциты, содержащие ядра, клетки воспалительного инфильтрата. Помимо этого, *in vivo* были оценены

морфометрические параметры, такие как толщина эпидермиса, толщина сосочкового слоя дермы, определялись изменения капилляров [15]. Конфокальная микроскопия применялась для оценки патологических изменений в коже у пациента с фолликулитом: с помощью конфокального микроскопа отчетливо визуализировались нейтрофильная инфильтрация и субкорнеальные пустулы [16].

Некоторые авторы указывают на существующие недостатки данного метода — трудности анализа структур, располагающихся на глубине более 350 мкм, что не позволяет оценивать состояние сосочкового слоя дермы и адекватно определять глубину инвазии опухолевых клеток. Другим ограничением использования метода в клинической практике служит существующий на данный момент риск субъективного восприятия морфологических изменений [8].

Однако в целом конфокальная микроскопия является новым перспективным методом в клинико-экспериментальных исследованиях в дерматологии.

Литература

1. Dailey M., Marrs G., Satz J., Waite M. Exploring biological structure and function with confocal microscopy // *Biol. Bull.* — 1999. — V. 197. — P. 115–122.
2. Comeau J., Costantino S., Wiseman P.W. A guide to accurate fluorescence microscopy colocalization measurements // *Biophys. J.* — 2006. — V. 91. — P. 4611–4622.
3. Cowan S.E., Gilbert E., Khlebnikov A., Keasling J.D. Dual labeling with green fluorescent proteins for confocal microscopy applied and environmental microbiology // *Appl. Env. Microbiol.* — 2000. — V. 66. — P. 413–418.
4. Moormann C., Artuc M., Pohl E., Varga G. et al. Functional characterization and expression analysis of the proteinase-activated receptor-2 in human cutaneous mast cells // *J. Invest. Dermatol.* — 2006. — V. 126. — P. 746–755.
5. Toll R., Jacobi U., Richter H., Lademann J. et al. Penetration profile of microspheres in follicular targeting of terminal hair follicles // *J. Invest. Dermatol.* — 2004. — V. 123. — P. 168–176.
6. Vishwanath M., Nishibu A., Saeland S., Ward B. et al. Development of intravital intermittent confocal imaging system for studying Langerhans cell turnover // *J. Invest. Dermatol.* — 2006. — V. 126. — P. 2452–2457.
7. Clark A. L., A. M. Gillenwater, T. G. Collier, R. Alizadeh-Naderi et al. Confocal Microscopy for Real-Time Detection of Oral Cavity Neoplasia // *Clinical Cancer Research* — 2003. — Vol. 9. — P. 4714–4721.
8. Gerger A., Koller S., Kern T., Massone C. et al. Diagnostic applicability of *in vivo* confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors // *J. Invest. Dermatol.* — 2005. — V. 124. — P. 493–498.
9. Yamashita T., Kuwahara T., Gonzales S., Takahashi M. Non-invasive visualization of melanin and melanocytes by reflectance-mode confocal microscopy // *J. Invest. Dermatol.* — 2005. — V. 124. — P. 235–240.
10. Marghoob A.A., Charles C.A., Busam K.J., Rajadhyaksha M. et al. *In vivo* confocal scanning laser microscopy of a series of congenital melanocytic nevi suggestive of having developed malignant melanoma // *Arch Dermatol.* — 2005. — V. 141. — P. 1401–1412.
11. Busam K.J., Hester K., Charles C., Sachs D.L. et al. Detection of clinically amelanotic malignant melanoma and assessment of its margins by *in vivo* confocal scanning laser microscopy // *Arch. Dermatol.* — 2001. — V. 137. — P. 923–929.
12. Curriel-Lewandrowski C., Williams C.M., Swindells K.J., Tahan S.R. et al. Use of *in vivo* confocal microscopy in malignant melanoma // *Arch. Dermatol.* — 2004. — V. 140. — P. 1127–1132.
13. Gonzalez S., Tannous Z. Real-time, *in vivo* confocal reflectance microscopy of basal cell carcinoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2002. — V. 47. — P. 869–874.
14. Astner S., Gonzalez E., Cheung A., Rius-Diaz F., and S Gonzalez Pilot study on the sensitivity and specificity of *in vivo* reflectance confocal microscopy in the diagnosis of allergic contact dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2005. — V. 53. — P. 986–992.
15. Gonzalez S., Rajadhyaksha M., Rubinstein G., Anderson R.R. Characterization of psoriasis *in vivo* by reflectance confocal microscopy // *J. Med.* — 1999. — V. 30. — P. 337–356.
16. Gonzalez S., Rajadhyaksha M., Gonzalez-Serva A., White W.M. Confocal reflectance imaging of folliculitis *in vivo*: correlation with routine histology // *J. Cutan. Pathol.* — 1999. — V. 26(4). — P. 201–205.

Поступила в редакцию 04.07.2007.

ЭКСПРЕССИЯ РАННИХ КОМПОНЕНТОВ КОМПЛЕМЕНТА В СТРУКТУРАХ ЭПИДЕРМИСА ПРИ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ КОЖИ

МАХНЕВА Н.В., БЕЛЕЦКАЯ Л.В.

Expression of early complement components in epidermis structures under immunopathologic conditions of skin

MAHNEVA N.V., BELETSKAYA L.V.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского,
Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ

Система комплемента представляет собой сложный комплекс плазменных и мембранных протеинов и является одним из факторов естественной защиты организма. У большинства обследованных больных выявлено наличие ранних компонентов комплемента (C4, C4d, C3) в различных тканевых структурах верхних отделов дермы (эластических волокнах, стенке сосудов), в зоне базальной мембраны эпидермиса и цитоплазме кератиноцитов. При аутоиммунных буллезных дерматозах показана активация системы комплемента с обнаружением компонентов последнего вне зоны антигенов-мишеней для антител. Данные наблюдения свидетельствуют о сложных процессах развития аутоиммунных дерматозов с активацией системы комплемента одновременно как классическим, так и альтернативным путями. Принимая во внимание значение системы комплемента в развитии кожных заболеваний, выяснение характера и локализации белков ранних компонентов системы комплемента в коже больных может способствовать пониманию особенностей, оценке тяжести течения, прогноза заболевания и эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: C4 компонент комплемента, C4d компонент комплемента, C3 компонент комплемента, иммуногистохимия, аутоиммунные буллезные дерматозы, болезни кожи.

Complement system is a complex aggregate of plasma and membrane proteins and is one of participant of natural organism protection. The conducted experimental immunohistochemical investigation has shown that human skin having a complement in its structure is not only an active member of immunity providing the organism with immunological protection but it is also an area where autoimmune and immunopathologic processes are developing. The expression of early complement components (C4, C4d, C3) was found in different tissue structures of upper parts of derma (elastic fibers, vascular wall), in basal membrane region of epidermis and in cytoplasm of keratinocytes in the majority of observed patients. In autoimmune bullous dermatoses the vigorous activation of complement system with probable existence of simultaneous isolated expression in tissue structures, i.e. out of area of antigens – targets for antibodies, is demonstrated. The observations evidence the complex processes in development of autoimmune dermatoses with activation of complement system both by classic and alternative ways. In consideration of the role of complement system in the development of skin diseases the elucidation of the expression level and of the localization of proteins of early components of complement system would help to understand the character, evaluation of disease severity, prognosis and efficiency of provided therapy.

Key words: C4 complement component, C4d complement component, C3 complement component, immunohistochemistry, autoimmune bullous dermatoses, skin diseases.

Система комплемента представляет собой сложный комплекс плазменных и мембранных протеинов, взаимодействующих между собой, является одним из факторов естественной защиты организма наряду с другими механизмами, например, системой фагоцитирующих клеток, лизоцимом и другими физиологически активными соединениями. При участии компонентов комплемента организм очищается от инфекционных факторов, денатурированных белков жидкой среды и некротизированных тканей [1]. Главным источником циркулирующих в плазме белков системы комплемента являются гепатоциты [2, 3]. Синтезировать и секретировать C3 компонент

комплемента могут также макрофаги, фибробласты, в том числе дермы, кератиноциты кожи и многие другие клеточные элементы организма [4–13]. Такая секреция белков системы комплемента различными клетками способствует локальной концентрации этих протеинов в тканях, что имеет важную биологическую функцию при местных тканевых процессах [14]. Так, участие кератиноцитов в синтезе C3 компонента комплемента при различных видах патологии кожи имеет немаловажное значение. Полученные ранее негативные результаты при иммунофлюоресцентном исследовании позволяли предположить, что белки системы комплемента обычно не продуцируются в нормальной коже человека. Позднее работы ряда авторов продемонстрировали присутствие некоторых компонентов комп-

лемента в эпидермисе и культуре клеток кератиноцитов здоровых лиц [15, 4, 16]. Экспериментально показано, что кератиноциты способны синтезировать и секретировать С3 компонент. В коже выявлен только один из фрагментов С3 компонента комплемента, а именно С3dg, который присутствует в дермо-эпидермальном соединении и зоне базальной мембраны [17]. При этом депозиты С3dg являются изолированными (без наличия антител), наблюдаются в виде линейных отложений в зоне базальной мембраны эпидермиса при иммунофлюоресцентном исследовании. При электронной микроскопии они выявляются в виде гранулярных отложений в lamina densa и области sublamina densa (якорные фибриллы). Считают, что данный фрагмент расщепления С3 компонента комплемента является нормальным участником наряду с другими соединениями базальной мембраны, который расположен в глубине ее структур. С3dg обнаруживается также в зоне базальной мембраны других органов, в частности гломерул почек и плаценты (человека), а также базальной мембраны эпидермиса, эпителия слизистой полости рта и трахеи (обезьяны) [4, 7, 18, 8]. Сходные отложения обнаружены у новорожденных мышей [15, 4]. Предполагают, что С3dg, связанный с дермоэпидермальным соединением в результате взаимодействия с гепаран-сульфат-протеогликанами, не является пассивным феноменом в дермо-эпидермальном соединении, а наоборот, может активно способствовать образованию и аккумуляции иммунных комплексов, обнаруживаемых в тканях при патологии, например при различных аутоиммунных заболеваниях, в том числе красной волчанке, ревматоидном полиартрите [15, 19, 20, 21, 1].

Активация системы комплемента может происходить классическим или альтернативным путями. Однако некоторые компоненты комплемента могут быть активируемы независимо от данных путей активации, взаимодействуя с рядом протеаз. Все эти пути ведут к образованию конвертазы, расщепляющей С3 на С3a и С3b [22, 19, 23, 24, 7]. Конечной фазой каскада активации комплемента является образование комплекса лизирующего мембрану (мембраноатакующий комплекс), способного вызвать повреждение и даже лизис клеток тканей органов. При инфицировании комплекс способствует уничтожению вирусов и микроорганизмов. Для предотвращения повреждающего ткани действия в организме существуют факторы контроля и подавления цитолитического действия комплемента. Один из них — фактор I плазмы крови, который совместно с ко-фактором цитоплазматической мембраны клетки расщепляет компоненты комплемента на части. Одной из них является С4d фрагмент комплемента, стойкий в отношении каталитического процесса. Благодаря этому свойству С4d компонент комплемента может сохраняться при ряде процессов длительное время в организме как свидетель гуморальной реакции после то-

го, как другие участники иммунного комплекса разрушаются и вымываются из тканей [25, 26].

Поскольку данные о составе и характере комплексов, а также месте их локализации в тканях важны для оценки характера, тяжести и прогноза заболевания, целью настоящего исследования явилось выяснение степени экспрессии и локализации белков ранних компонентов системы комплемента в коже человека при аутоиммунных буллезных дерматозах и ряде других форм кожной патологии.

Материалы и метод исследования

Работа выполнена на основании клинического обследования и изучения 348 биоптатов кожи 306 больных, из них 107 больных страдали аутоиммунным пемфигусом (71 больной вульгарным, 20 — себорейным, 5 — листовидным, 5 — вегетирующим, 5 — паранеопластическим и 1 — индуцированным). У 19 больных диагностирована доброкачественная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли, у 44 больных — буллезный пемфигоид, 10 — приобретенный буллезный эпидермолиз, 11 — дерматит Дюринга. Кроме того, 28 больных страдали красной волчанкой, 14 — псориазом, 16 — болезнью Рейтера и 57 — другими дерматозами (экземой, пузырно-сосудистым синдромом, аллергическим дерматитом, врожденным буллезным эпидермолизом, болезнью Дарье, многоформной экссудативной эритемой, синдромом Стивенса-Джонсона, васкулитом, афтозным стоматитом, демодекозом, пруриго, пиодермией, красным плоским лишаем, токсидермией, ретикулоидом, постскабиозным дерматитом, лимфомой кожи, субкорнеальным пустулезом, фиксированной эритемой, склеродермией, рецидивирующей герпетической инфекцией, линейным IgA-зависимым дерматозом, эозинофильным пустулезным фолликулитом Офуджи, кандидозом, саркомой Капоши, базалиомой, чесоткой). В качестве контроля использовали биоптаты кожи 10 больных дилатационной кардиомиопатией (ФКМП), 4 больных ревматоидным артритом, больных ревматическим пороком сердца (1), острым лейкозом (1), узелковым периартериитом (1) и артрозом (1).

Под местной анестезией 2% раствором новокаина проводилась биопсия кожи (из пораженных и клинически интактных участков), а в ряде случаев и слизистой полости рта. Кусочки тканей (размером 0,5 x 0,5 см) замораживали при -20–25 °С. Серийные срезы толщиной 4–5 мкм готовили в криостате (-20–25 °С), подсушивали, промывали в фосфатном буфере (PBS) при pH 7,0–7,5. Для определения мест экспрессии С4-, С4d-, С3-компонентов комплемента использовали сыворотки против С4-, С3-компонентов комплемента (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи) и моноклональные антитела против С4d компонента комплемента (QUIDEL, USA). С3 компонент комплемента выявляли методом прямой иммунофлюоресценции [27]. С4 и С4d — методом

непрямой иммунофлюоресценции. После нанесения антител срезы оставляли на 45 мин. при комнатной температуре или на ночь при температуре +4 °С, промывали в PBS (10 мин.) и обрабатывали 30 мин. люминесцирующими антителами к иммуноглобулинам кролика и мышей соответственно. После окончательной промывки срезы заключали под покровное стекло в 60%-ный нейтральный глицерин. Препараты исследовали в люминесцентном микроскопе LABORLUX фирмы LEICA с объективом 40. Часть срезов, фиксированных в 96%-ном этаноле, окрашивали гематоксилином и эозином для гистологического исследования.

Все диагнозы были выставлены на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, включая гистологическое, иммунологическое и иммуногистохимическое исследования.

Результаты

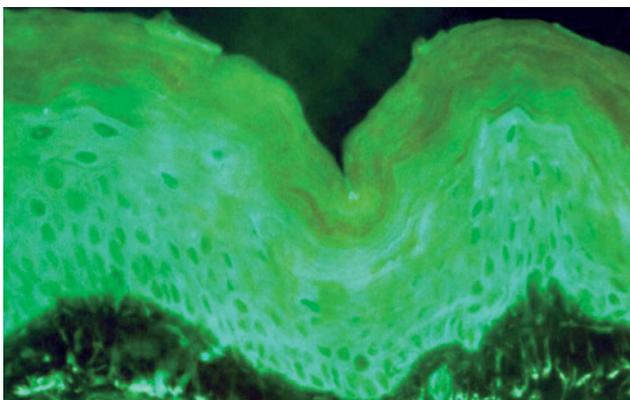
C4 компонент комплемента. Исследованы криостатные срезы клинически интактных участков кожи 37 больных аутоиммунным пемфигусом, из них 34 пациента с впервые выявленным пемфигусом и 3 — с рецидивом заболевания. Кроме того, у 3 больных с впервые выявленным пемфигусом проводился дополнительный иммуноморфологический контроль (у 2 больных вульгарным пемфигусом — в процессе лечения только преднизолоном и у одного больного себорейным пемфигусом — после проведения экстракорпорального фотофереза в сочетании с преднизолоном). У 1 пациента с впервые выявленным вегетирующим пемфигусом исследованы одновременно биоптаты пораженного и клинически интактного участков кожи.

При исследовании криостатных срезов клинически интактных участков кожи 34 пациентов

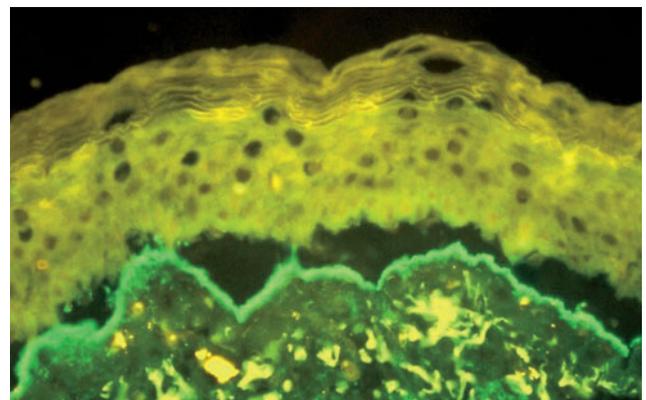
с впервые выявленным аутоиммунным пемфигусом до назначения основного лечения преднизолоном в 33 случаях выявлена фиксация C4 компонента комплемента в цитоплазме некоторых кератиноцитов дифференцированных слоев, акантолитических клеток со скоплением C4+материала под роговым слоем и/или в виде слоистых наложений в роговом слое и/или на поверхности кожи (рис. 1, а). Кроме того, в 13 случаях из 33 отмечена также фиксация данного компонента комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса в виде линейных отложений, в 14 других случаях — в МСС эпидермиса и волосяных фолликулов в виде сеточки. При этом в случае паранеопластического пемфигуса отмечены дополнительно очаговые гранулярные отложения C4 компонента комплемента по десмосомам дифференцированных слоев эпидермиса. Одновременно фиксация данного компонента комплемента в зоне базальной мембраны и межклеточной склеивающейся субстанции (МСС) эпидермиса была выявлена в 6 случаях из 33.

При одновременном исследовании криостатных срезов пораженного и клинически интактного участков кожи больного с впервые выявленным вегетирующим пемфигусом в месте очага поражения C4 компонент комплемента выявлен в цитоплазме кератиноцитов дифференцированных слоев эпидермиса, а в клинически интактном участке кожи — в зоне базальной мембраны эпидермиса. Секвестрация C4+материала на поверхности эпидермиса наблюдали как в пораженном, так и клинически интактных участках кожи больного, что говорит о распространенности процесса.

При исследовании криостатных срезов кожи 3 больных с обострением вульгарного пемфигуса выявлена фиксация C4 компонента комплемента в зоне



а



б

Рис. 1. Экспрессия C4 компонента комплемента. Срезы кожи дерматологических больных. Участки клинически непораженной кожи. Обработка сывороткой против C4 компонента комплемента. Метод непрямой иммунофлюоресценции. х400.

а — реакция на поверхности кератиноцитов всех слоев эпидермиса при вульгарном пемфигусе; б — реакция в зоне базальной мембраны эпидермиса, на дне субэпидермального пузыря при приобретенном буллезном эпидермолизе.

базальной мембраны эпидермиса с секвестрацией С4+материала на поверхность кожи. При этом у 2 пациентов дополнительно фиксация обнаружена в МСС всех слоев эпидермиса в виде сеточки.

При исследовании криостатных срезов клинически интактных участков кожи больных с впервые выявленным вульгарным пемфигусом в процессе лечения только преднизолоном в 2 исследуемых случаях выявлено сохранение С4+материала в цитоплазме кератиноцитов дифференцированных слоев эпидермиса с секвестрацией его на поверхность кожи, а у одного из них — и в МСС эпидермиса. При этом у другого больного отмечено отсутствие С4 компонента комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса при наличии данного компонента комплемента в этой зоне до лечения.

После курса экстракорпорального фотофереза в сочетании с преднизолоном в случае впервые выявленного себорейного пемфигуса обнаружено перераспределение фиксации С4 компонента комплемента в эпидермисе от очаговой фиксации данного компонента комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса с проникновением материала в цитоплазму кератиноцитов до фиксации его в МСС эпидермиса соответственно. Скопление С4+материала слоями в роговом слое выявлено как до лечения, так и после проведенного курса экстракорпорального фотофереза.

При постановке иммуногистохимической реакции с сывороткой против С4 компонента комплемента в большинстве случаев аутоиммунного пемфигуса выявлена экспрессия данного компонента комплемента в виде диффузной реакции в верхних отделах дермы и в составе гиалиновых телец.

При исследовании криостатных срезов интактных участков кожи 6 больных болезнью Хейли-Хейли в 4 случаях выявлена фиксация С4 компонента комплемента в МСС эпидермиса с проникновением материала в цитоплазму кератиноцитов и/или скоплением его в роговом слое или на поверхности эпидермиса. В одном случае данный компонент комплемента обнаружен в виде очагов в зоне базальной мембраны эпидермиса и на поверхности кожи; в другом — только в цитоплазме кератиноцитов дифференцированных слоев эпидермиса.

При исследовании криостатных срезов клинически интактных участков кожи 13 больных буллезным пемфигоидом в 12 случаях выявлена экспрессия С4 компонента комплемента в цитоплазме кератиноцитов со скоплением его в роговом слое и/или на поверхности эпидермиса. Кроме того, в 10 случаях из 12 дополнительно отмечена С4+иммуногистохимическая реакция в зоне базальной мембраны на всем ее протяжении в виде линейных отложений. В месте формирования подэпидермальных пузырей удалось установить локализацию С4 компонента комплемента на дне подэпидермального пузыря в 3 случаях, в 1 случае

из них — одновременно на дне и покрывке подэпидермального пузыря.

Во всех 6 исследуемых случаях приобретенного буллезного эпидермолиза выявлена фиксация С4 компонента комплемента в цитоплазме кератиноцитов дифференцированных слоев эпидермиса со скоплением С4+ материала в роговом слое и на поверхности кожи, в 5 случаях из них — дополнительно в зоне базальной мембраны (на всем ее протяжении). При этом в 4 случаях в процессе постановки реакции отмечено спонтанное расслоение кожи на ее составные части — дерму и эпидермис, что позволило выявить точную локализацию данного компонента комплемента: в 3 случаях — в дермальной части лоскута (*lamina densa*) (рис. 1, б), у одного из них одновременно и в дермальной, и в эпидермальной частях лоскута; в четвертом случае — только в эпидермальной части лоскута (*lamina lucida*).

При исследовании криостатных срезов интактных участков кожи двух больных дерматитом Дюринга выявлена фиксация С4 компонента комплемента на поверхности кожи, а в одном случае — и в цитоплазме кератиноцитов со скоплением материала под роговым слоем.

При исследовании криостатных срезов интактных участков кожи 8 больных красной волчанкой (6 — диссеминированная красная волчанка, 2 — дискоидная) во всех исследуемых образцах выявлено небольшое количество фиксированного С4 компонента комплемента в различных структурах верхних отделов дермы, включая гиалиновые тельца, стенки сосудов и гистиоциты (отростчатые клетки), а в 5 — дополнительно в цитоплазме кератиноцитов со скоплением материала под роговым слоем и/или секвестрацией его на поверхность кожи.

При исследовании биоптатов кожи 13 больных болезнью Рейтера во всех исследуемых случаях С4 компонент комплемент в цитоплазме кератиноцитов со скоплением С4+материала под роговым слоем и секвестрацией его на поверхность кожи, при этом в 2 — и в зоне базальной мембраны эпидермиса. Сходную иммуногистохимическую картину наблюдали и при псориазе (2).

При экземе (1), пузырьно-сосудистом синдроме (1), аллергическом дерматите (1), болезни Дарье (1) выявлена фиксация С4 компонента комплемента в цитоплазме кератиноцитов дифференцированных слоев эпидермиса со скоплением С4+материала либо в роговом слое в виде слоистых отложений, либо наложений на поверхности кожи. Скопление С4+материала в роговом слое с секвестрацией его на поверхность кожи обнаружено и при красном плоском лишае (1), синдроме Стивенса-Джонсона (1).

При врожденном буллезном эпидермолизе выявлена фиксация С4 компонента комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса на всем ее протяжении в виде линейных отложений с диффузной реакцией по всему эпидермису и секвестрацией ма-

териала на поверхность кожи. В местах формирования субэпидермального пузыря отмечены фиксация данного компонента комплемента на его дне, а также гранулярные отложения С4 компонента комплемента в верхних отделах дермы, прилежащие к субэпидермальному пузырю.

При ретикулоиде (1) и постскабиозном дерматите (1) С4 компонент комплемента ни в одной из структур дермы и эпидермиса не выявлен.

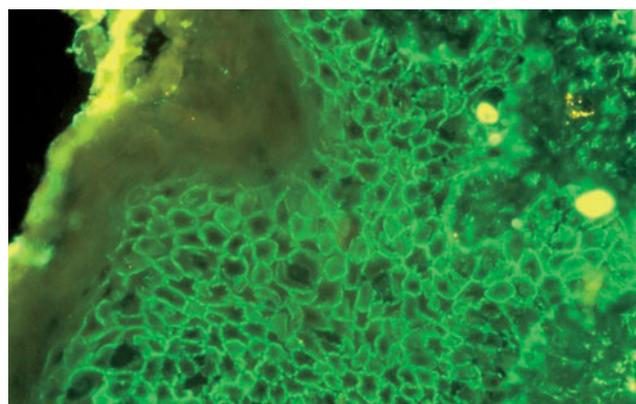
Необходимо отметить, что при исследовании криостатных срезов кожи больных с различными кожными проявлениями в большинстве исследуемых образцах выявлено небольшое количество гранулярных отложений С4 компонента комплемента в различных тканевых структурах верхних отделов дермы, включая гиалиновые тельца и стенки некоторых сосудов.

В случаях ревматоидного артрита (1) и больных, страдающих ДКМП (2), выявлена фиксация С4 компонента комплемента в цитоплазме кератиноцитов с секвестрацией материала на поверхность. При этом у 1 больного с ДКМП отмечена фиксация данного компонента комплемента и в зоне базальной мембраны эпидермиса в виде линейных отложений.

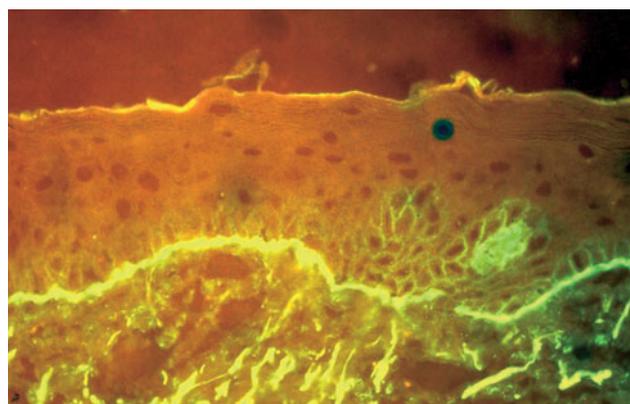
Таким образом, данное иммуногистохимическое исследование с использованием поликлональных антител против С4 компонента комплемента продемонстрировало его экспрессию на поверхности кератиноцитов дифференцированных слоев эпидермиса практически во всех исследуемых случаях независимо от клинических проявлений у больных, страдающих болезнью Хейли-Хейли, болезнью Дарье, болезнью Рейтера, красной волчанкой и другими нозологическими формами. В ряде исследований

С4+реакция выявлена в зоне базальной мембраны. При аутоиммунных буллезных дерматозах выявлена экспрессия данного компонента комплемента не только в местах локализации антигена-мишени, но и в других клеточных элементах эпидермиса. Так, при аутоиммунной пузырчатке С4 компонент комплемента выявлен в виде линейных отложений в зоне базальной мембраны изолированно или одновременно с фиксацией его в месте локализации антител (межклеточной субстанции). При буллезном пемфигоиде наблюдали реакцию с С4 компонентом комплемента не только в lamina lucida (в зоне антигена-мишени), но и вне зоны антигена (lamina densa). Сходную иммуногистохимическую картину, т. е. экспрессию данного компонента комплемента в зоне антигена-мишени (lamina densa) и вне его зоны (lamina lucida), можно было наблюдать при приобретенном буллезном эпидермолизе. Подобное явление можно рассматривать как признак генерализованной активации системы комплемента.

С4d компонент комплемента. С помощью моноклональных антител к С4d компоненту комплемента исследованы криостатные срезы клинически интактных участков кожи 20 пациентов с аутоиммунным пемфигусом, из них 18 пациентов с впервые выявленным пемфигусом и 2 — в фазе обострения, находившихся в течение длительного времени без поддерживающей дозы преднизолона. Кроме того, у одного пациента с впервые выявленным вульгарным пемфигусом проводился дополнительный иммуноморфологический контроль в процессе лечения преднизолоном. У другого пациента с впервые выявленным вегетирующим пемфигусом исследованы одновременно биоптаты с клинически интактно-



а



б

Рис. 2. Экспрессия С4d компонента комплемента. Срезы кожи дерматологических больных. Участки клинически непораженной кожи. Обработка моноклональными антителами против С4d компонента комплемента. Метод непрямой иммунофлюоресценции. $\times 400$.

а — реакция в зоне базальной мембраны и межклеточной субстанции всех слоев эпидермиса при вульгарном пемфигусе;
б — реакция в зоне базальной мембраны и межклеточной субстанции базального и участками шиповатого слоев эпидермиса при буллезном пемфигоиде.

го и поврежденного участков кожи до назначения глюкокортикостероидной терапии.

При исследовании криостатных срезов с клинически интактных участков кожи 18 пациентов с впервые диагностированным пемфигусом выявлена фиксация С4d компонента комплемента одновременно в зоне базальной мембраны эпидермиса в виде линейных отложений и в МСС в виде сеточки в местах фиксации IgG с секвестрацией материала на поверхность кожи в 8 исследованиях (рис. 2, а). При этом в случаях себорейного пемфигуса (4) дополнительно отмечены гранулярные отложения С4d компонента комплемента по десмосомам дифференцированных слоев эпидермиса. В 8 других случаях из 18 отмечена фиксация данного компонента комплемента только в зоне базальной мембраны эпидермиса, а в 3 — одновременно и на поверхности эпидермиса.

В большинстве исследований независимо от клинических форм аутоиммунного пемфигуса наблюдалось разрыхление и утолщение базальной мембраны эпидермиса в месте фиксации С4d компонента комплемента. В случаях себорейного (1) и вульгарного (1) пемфигуса отмечена реакция только в цитоплазме кератиноцитов. При этом при вульгарном пемфигусе одновременно наблюдалось скопление С4d+материала под роговым слоем.

При исследовании клинически интактного и поврежденного участков кожи больного с впервые выявленным вегетирующим пемфигусом фиксация С4d компонента комплемента выявлена в зоне базальной мембраны эпидермиса, в основном в виде гранулярных отложений. При этом в очаге поражения отмечена дополнительно реакция и в МСС эпидермиса в виде сеточки.

В случае впервые выявленного вульгарного пемфигуса в процессе глюкокортикостероидной терапии в клинически интактном участке кожи выявлено сохранение экспрессии С4d компонента комплемента в зоне базальной мембраны и МСС эпидермиса со скоплением С4d+материала в роговом слое в виде слоистых наложений и на поверхности кожи. Подобная иммуногистохимическая картина обнаружена в случаях обострения вульгарного пемфигуса (2).

В большинстве исследований при аутоиммунном пемфигусе небольшое количество гранулярных отложений С4d компонента комплемента выявлены в различных структурах верхних отделов дермы, включая гиалиновые тельца и интерстиции сосудов дермы.

При исследовании криостатных срезов клинически интактных участков кожи 2 больных болезнью Хейли-Хейли С4d компонент комплемента выявлен участками в зоне базальной мембраны в виде линейных и гранулярных отложений, при этом в одном случае — и на поверхности эпидермиса.

При исследовании криостатных срезов клинически интактных участков кожи 7 больных буллез-

ным пемфигоидом С4d компонент комплемента выявлен в зоне базальной мембраны в 6 случаях. Кроме того, в 3 случаях из 6 одновременно с фиксацией в зоне базальной мембраны эпидермиса отмечена слабая реакция и в МСС эпидермиса с секвестрацией материала на поверхность кожи (рис. 2, б). В местах образования субэпидермальных пузырей С4d компонент комплемента выявлен в 1 случае на крышке пузыря с секвестрацией его на поверхность кожи, в 3 — на его дне. При этом в некоторых местах отмечалось разрыхление и утолщение базальной мембраны на большем ее протяжении. В одном случае иммуногистохимическая реакция выявлена только в цитоплазме кератиноцитов шиповидного слоя эпидермиса.

В 2 исследуемых случаях приобретенного буллезного эпидермолиза фиксация С4d компонента комплемента выявлена в зоне базальной мембраны, в одном из которых в месте расслоения эпидермиса фиксация данного компонента комплемента определена на крышке и дне субэпидермального пузыря с разрыхлением и утолщением базальной мембраны эпидермиса.

В случае дерматита Дюринга С4d компонент комплемента выявлен только на поверхности эпидермиса и небольшое количество в верхних отделах дермы.

В случаях диссеминированной красной волчанки (3) и дискоидной красной волчанки (1) С4d компонент комплемента выявлен в небольшом количестве в виде гранулярных отложений в различных структурах верхних отделов дермы (сосуды, отростчатые клетки, гиалиновые тельца), в зоне базальной мембраны эпидермиса с проникновением материала в цитоплазму кератиноцитов шиповидного слоя и/или скоплением его под роговым слоем, в роговом слое в виде слоистых наложений и/или секвестрацией на поверхность эпидермиса.

При болезни Рейтера (1), постскабиозном дерматите (1), красном плоском лишае (1), ретикулоиде (1), псориазе (1), врожденном буллезном эпидермолизе (1), синдроме Стивенса-Джонсона (1) выявлено или скопление С4d+материала в роговом слое в виде слоистых наложений с секвестрацией его на поверхность кожи или только на поверхности эпидермиса. При этом в случае врожденного буллезного эпидермолиза фиксация С4d компонент комплемента выявлена в виде линейных отложений в зоне базальной мембраны с признаками разрыхления ее структуры, а в месте образования субэпидермального пузыря — на его дне. В случае синдрома Стивенса-Джонсона фиксация С4d компонент комплемента наблюдалась в цитоплазме кератиноцитов.

При болезни Дарье (1) фиксация С4d компонента комплемента выявлена в зоне базальной мембраны на большем ее протяжении в виде гранулярных отложений и в МСС в виде гранул по полудесмосомам кератиноцитов базального слоя и сеточки диффе-

ренцированных слоев эпидермиса со скоплением C4d+материала в роговом слое в виде слоистых отложений и на поверхности кожи.

Таким образом, экспрессия C4d компонента комплемента, как и C4 компонента, отмечена в цитоплазме кератиноцитов и в зоне базальной мембраны. Это явление широко распространено при разной патологии. При аутоиммунных буллезных дерматозах, таких как аутоиммунная пузырчатка, буллезный пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз, экспрессия данного компонента комплемента выявлена на месте локализации антигена-мишени (межклеточная субстанция, lamina lucida, lamina densa соответственно), так и в других структурах кожи изолированно или одновременно с фиксацией антител. Так, при аутоиммунной пузырчатке экспрессия C4d компонент комплемента дополнительно выявлена в зоне базальной мембраны эпидермиса в виде линейных отложений. При буллезном пемфигоиде и приобретенном буллезном эпидермолизе — дополнительно на уровне lamina densa и lamina lucida соответственно. Кроме того, обнаружен интересный факт экспрессии C4d компонента комплемента в межклеточной субстанции эпидермиса при буллезном пемфигоиде. Наличие его в межклеточных пространствах при данной патологии свидетельствует о глубоких механизмах развития заболевания с активацией системы комплемента и вовлечением в патологический процесс молекул адгезии и десмосомального аппарата.

С3 компонент комплемента. С помощью сыворотки против С3-компонента комплемента исследовано 164 биоптата клинически интактных, а в ряде случаев и пораженных участков кожи 106 пациентов с аутоиммунным пемфигусом, из них 97 пациентов с впервые выявленным пемфигусом; 2 пациента вульгарным пемфигусом в стадии ремиссии; 7 — с обострением пемфигуса. Кроме того, у 11 больных с впервые выявленным пемфигусом и 6 с обострением патологического процесса проведен дополнительный иммуноморфологический контроль в процессе лечения только преднизолоном и после проведения экстракорпорального фотофереза в комбинации с преднизолоном.

При исследовании криостатных срезов клинически интактных участков кожи 95 пациентов с впервые выявленным аутоиммунным пемфигусом в 69 случаях отмечена фиксация С3 компонента комплемента в цитоплазме некоторых кератиноцитов со скоплением С3+материала в роговом слое в виде слоистых отложений и на поверхности кожи. При этом в 19 случаях из 69 данный компонент комплемента дополнительно обнаружен в зоне базальной мембраны эпидермиса преимущественно в виде линейных отложений; в 12 случаях — в МСС эпидермиса; в 24 — одновременно в зоне базальной мембраны и МСС эпидермиса, преимущественно базального и 1—2 ряда шиповатого слоев эпидермиса в ви-

де сеточки (рис. 3, а). Подобную иммуноморфологическую картину с С3 компонентом комплемента наблюдали и при исследовании криостатных срезов пораженных участков кожи больных с впервые выявленным пемфигусом: во всех 6 исследуемых случаях выявлена фиксация данного компонента комплемента либо раздельно, либо одновременно в зоне базальной мембраны и в МСС эпидермиса с проникновением С3+материала в цитоплазму отдельных кератиноцитов. При этом иммунохимическая реакция в очаге поражения была ярче по интенсивности свечения, чем в интактном участке кожи.

При исследовании криостатных срезов клинически интактных участков кожи больных в стадии обострения основного процесса в 6 случаях из 12 выявлена фиксация С3 компонента комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса с секвестрацией материала на поверхность эпидермиса, при этом в одном случае из них — одновременно и в МСС шиповидного слоя эпидермиса, в другом выявлена фиксация С3 компонента комплемента только в МСС базального слоя эпидермиса.

При исследовании криостатных срезов клинически интактных участков кожи 2 больных вульгарным пемфигусом в стадии ремиссии (без поддерживающей дозы и на поддерживающей дозе преднизолона соответственно) выявлена фиксация С3 компонента комплемента в МСС всех слоев, при этом в одном случае (без поддерживающей дозы) одновременно и в зоне базальной мембраны эпидермиса.

При исследовании криостатных срезов клинически интактных участков кожи больных вульгарным пемфигусом (2) в процессе лечения только преднизолоном выявлено сохранение С3 компонента комплемента в виде коротких линейных отложений в зоне базальной мембраны эпидермиса с проникновением С3+материала в цитоплазму кератиноцитов и секвестрацией его на поверхность эпидермиса. При этом в одном случае из них отмечена фиксация С3 компонента комплемента и в МСС эпидермиса в виде сеточки.

При исследовании криостатных срезов клинически интактных участков кожи 6 больных с обострением пемфигуса после курса экстракорпорального фотофереза в комбинации с преднизолоном выявлена фиксация С3 компонента комплемента в виде линейных и гранулярных отложений в зоне базальной мембраны в 3 случаях и в цитоплазме кератиноцитов с секвестрацией его на поверхность кожи в одном случае при отсутствии данного компонента комплемента в структурах эпидермиса до назначения курса экстракорпорального фотофереза. В 2 других случаях после проведения фотофереза С3 компонент комплемента не выявлен при наличии его в одном случае в виде линейных и гранулярных отложений в зоне базальной мембраны эпидермиса и на поверхности кожи до проведения фотофереза.

В 8 исследованиях при впервые выявленном вульгарном пемфигусе из 9 после проведения курса

фотофереза в комбинации с преднизолоном отмечена фиксация С3 компонента комплемента одновременно или раздельно в МСС, базальной мембране эпидермиса в ряде случаев с проникновением материала в цитоплазму кератиноцитов и секвестрацией его на поверхность кожи при отсутствии данного компонента комплемента в структурах эпидермиса до лечения в 5 случаях из 8. Лишь в одном случае вульгарного пемфигуса после курса экстракорпорального фотофереза обнаружено отсутствие С3 компонента комплемента при наличии его в зоне базальной мембраны эпидермиса до лечения.

В большинстве исследуемых случаев аутоиммунного пемфигуса независимо от клинических форм его проявления в верхних отделах дермы отмечены гранулярная или диффузная фиксация С3 компонента комплемента, а также его экспрессия в гиалиновых тельцах, сосудах, эластических волокнах. Также обращало на себя внимание наличие спон-

танного активного акантолиза с образованием внутриэпидермальных пузырей и разрыхление базальной мембраны в местах фиксации на ней данного компонента комплемента.

При болезни Хейли-Хейли в клинически интактных участках и очагах поражения кожи в 9 случаях из 19 выявлена фиксация С3 компонента комплемента в цитоплазме кератиноцитов с секвестрацией его на поверхность эпидермиса. При этом в клинически интактных участках кожи в 6 случаях из 9 отмечены линейные или гранулярные отложения в зоне базальной мембраны эпидермиса, в 2 из которых одновременно и в МСС зернистого слоя (рис. 3, б).

При исследовании криостатных срезов интактных участков кожи больных буллезным пемфигоидом во всех 43 исследуемых случаях выявлена экспрессия С3 компонента комплемента в цитоплазме единичных кератиноцитов со скоплением С3+материала в роговом слое в виде слоистых на-

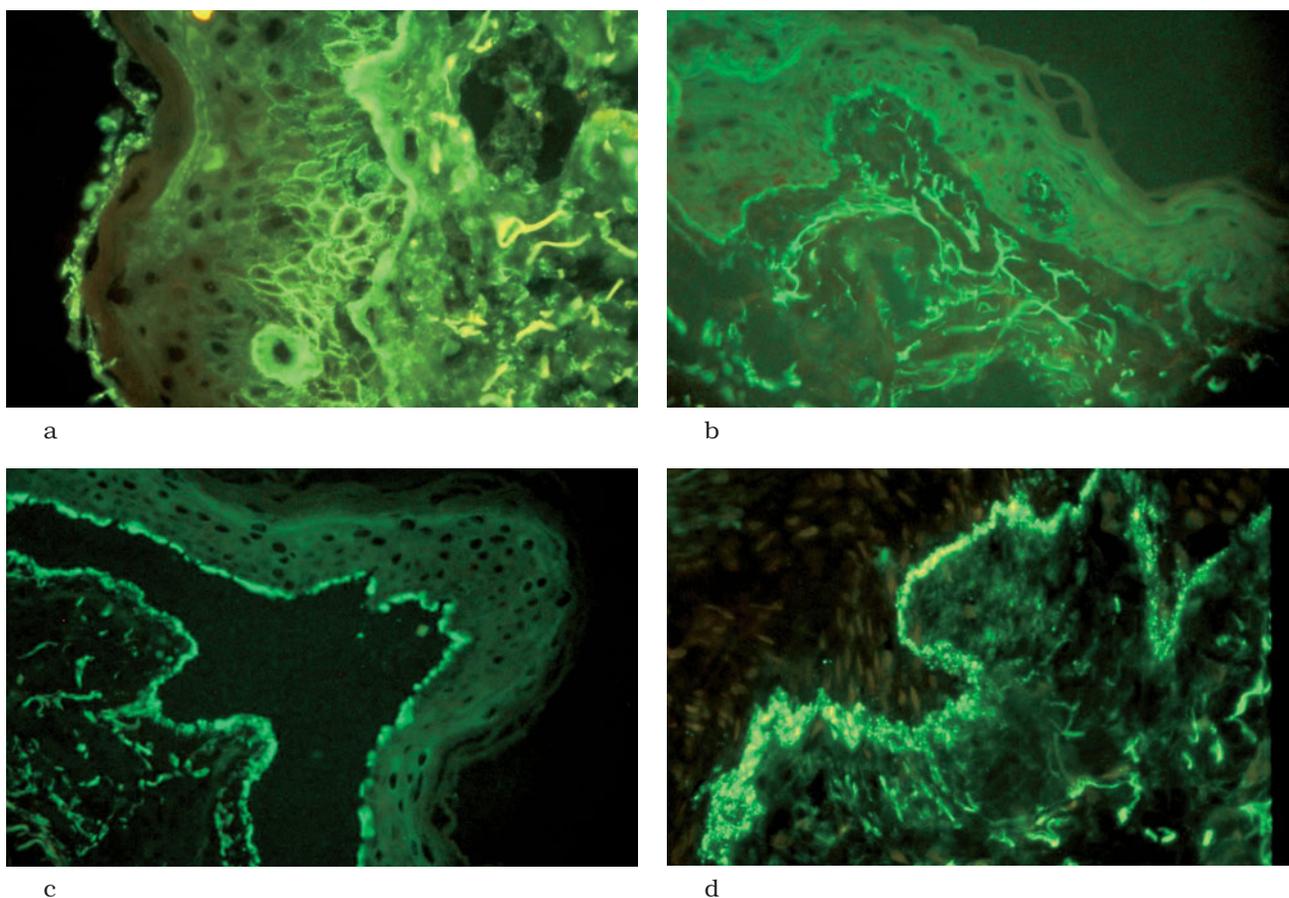


Рис. 3. Экспрессия С3 компонента комплемента. Срезы кожи дерматологических больных. Участки клинически непораженной кожи. Обработка сывороткой против С3 компонента комплемента. Метод прямой иммунофлюоресценции. х400.

а — реакция в зоне базальной мембраны и межклеточной субстанции с секвестрацией С3+материала на поверхность эпидермиса при паранеопластическом пемфигусе; б — реакция в зоне базальной мембраны и участками в межклеточной субстанции зернистого слоя при болезни Хейли-Хейли; в — реакция в зоне базальной мембраны, на дне и покрышке субэпидермального пузыря при буллезном пемфигоиде; д — гранулярные отложения в дермо-эпидермальном соединении при СКВ.

ложений и секвестрацией его на поверхность кожи. Кроме того, в 35 из них данный компонент комплемента также выявлен в виде линейных отложений в зоне базальной мембраны эпидермиса с признаками разрушения ее структуры. Причем в 3 случаях из 35 — дополнительно и в МСС базального и шиповатого слоев эпидермиса, но в меньшей степени интенсивности реакции. В местах образования субэпидермальных пузырей в 14 случаях выявлена фиксация С3 компонента комплемента на их дне, при этом в 5 из них — одновременно на дне и крышке субэпидермального пузыря (рис. 3, с). В 2 случаях выявлена фиксация данного компонента комплемента только на крышке субэпидермальных пузырей. При исследовании криостатных срезов пораженного участка кожи и слизистой оболочки полости рта С3 компонент комплемента обнаружен в зоне базальной мембраны эпидермиса и на поверхности кератиноцитов базального слоя соответственно. В последнем случае отмечены одновременно и участки в МСС базального слоя многослойного плоского эпителия.

При исследовании криостатных срезов интактных участков кожи 10 больных приобретенным буллезным эпидермолизом С3 компонент комплемента выявлен в виде линейных или гранулярных отложений в зоне базальной мембраны эпидермиса в 9 случаях, в некоторых из них — с проникновением материала в цитоплазму кератиноцитов, скоплением его в роговом слое и секвестрацией на поверхность кожи. В случае спонтанного расслоения эпидермиса от дермы выявлена фиксация С3 компонента комплемента в дермальной части лоскута в 7 случаях, в 4 случаях из них одновременно и в эпидермальной части лоскута. Лишь в одном случае выявлена экспрессия С3 компонента комплемента только в цитоплазме кератиноцитов.

При исследовании криостатных срезов интактных участков кожи больных дерматитом Дюринга (11) С3 компонент комплемента обнаружен в виде гранулярных отложений в дермо-эпидермальном соединении в 8 случаях. При этом дополнительно в зоне базальной мембраны обнаружены гранулярные отложения в 4 случаях и участками в МСС зернистого слоя в 1 случае.

При исследовании криостатных срезов интактных участков кожи больных дискоидной (7), диссеминированной (12) и системной (8) красной волчанкой, в 18 случаях независимо от клинических форм проявления выявлены гранулярные отложения С3 компонента комплемента в дермо-эпидермальном соединении (рис. 3, d), в зоне базальной мембраны эпидермиса с участками проникновения С3+ материала в цитоплазму кератиноцитов и в ряде случаев с секвестрацией его на поверхность кожи. При исследовании пораженных участков кожи в 2 исследуемых случаях (дискоидная и диссеминированная красная волчанка) отмечена фиксация С3 компо-

нента комплемента на поверхности эпидермиса, а в случае диссеминированной красной волчанки одновременно и в зоне базальной мембраны при наличии его в той же локализации в интактном участке кожи. В большинстве исследований при красной волчанке обращало на себя внимание наличие С3+реакции в стенке сосудов, а также большое количество гиалиновых телец, содержащих в своем составе С3 компонент комплемента, вдоль базальной мембраны и участки их скопления в дермо-эпидермальном соединении.

При исследовании криостатных срезов кожи больных болезнью Рейтера в 7 случаях из 16 С3 компонент комплемента обнаружен в зоне базальной мембраны в виде гранулярных отложений с проникновением в ряде случаев С3+материала в цитоплазму отдельных кератиноцитов с секвестрацией его на поверхность эпидермиса. В 4 других случаях — только в цитоплазме кератиноцитов всех слоев эпидермиса.

С3+иммуногистохимическую реакцию в цитоплазме кератиноцитов дифференцированных слоев и на поверхности эпидермиса наблюдали при исследовании криостатных срезов клинических интактных участков кожи больных хронической экземой (3), многоформной экссудативной эритемой (1), васкулитом (2), пузырьно-сосудистым синдромом (2), ретикулоидом (1), постскабиозным дерматитом (2), аллергическим дерматитом (1), склеродермией (1). Кроме того, в случаях пузырьно-сосудистого синдрома и васкулита — в стенке сосудов дермы.

При исследовании криостатных срезов интактных участков кожи больных псориазом в 10 случаях из 13 выявлена фиксация С3 компонента комплемента в цитоплазме кератиноцитов с секвестрацией материала на поверхность эпидермиса, при этом в 7 случаях из 10 одновременно и в зоне базальной мембраны эпидермиса в виде гранулярных или линейных отложений. В криостатных срезах пораженного участка кожи выявлена слабая реакция данного компонента комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса. При исследовании криостатных срезов кожи 2 больных псориазом до и после курса экстракорпорального фотофереза выявлена идентичная иммуногистохимическая картина: фиксация С3 компонента комплемента в цитоплазме кератиноцитов и на поверхности эпидермиса, причем в 1 случае после курса фотофереза дополнительно выявлены гранулярные отложения данного компонента комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса.

При исследовании криостатных срезов клинически интактных участков кожи 11 больных токсидермией в 5 случаях выявлена фиксация С3 компонента комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса с проникновением материала в цитоплазму единичных кератиноцитов (2) и на поверхности эпидермиса (3). Подобную картину наблюдали и при

афтозном стоматите (1), демодекозе (3), лимфоме кожи (4), пиодермии (3), герпесе (1), врожденном буллезном эпидермолизе (1), болезни Дарье (1), субкорнеальном пустулезе (1), синдроме Стивенса-Джонсона (2), кандидозе складок кожи (1), саркоме Капоши (2), базалиоме (1), чесотке (1), красном плоском лишае (4) и пруриго (4). Кроме того, при болезни Дарье и субкорнеальном пустулезе отмечена также фиксация данного компонента комплемента в МСС эпидермиса; в случае врожденного приобретенного буллезного эпидермолиза — на дне субэпидермального пузыря в виде гранулярных отложений.

В случаях линейного IgA-зависимого дерматоза (1) и эозинофильного пустулезного фолликулита Офуджи (1) обнаружена фиксация С3 компонента комплемента в зоне базальной мембраны в виде линейных и гранулярных отложений соответственно.

Необходимо отметить, что в большинстве исследований независимо от клинических проявлений отмечены С3+ гранулярные отложения в дермо-эпидермальном соединении, а также экспрессия данного компонента комплемента в эластических пучках, гиалиновых тельцах и стенке единичных сосудов верхних отделов дермы.

При исследовании криостатных срезов кожи не-дерматологических больных во всем исследуемом материале при ревматоидном полиартрите (4), артрозе (1) и 8 случаях из 10 дилатационной кардиомиопатии выявлена фиксация С3 компонента комплемента в цитоплазме кератиноцитов со скоплением С3+материала подроговым слоем или на поверхности кожи. Кроме того, во всех случаях ревматоидного полиартрита и 6 случаях ДКМП дополнительно наблюдали фиксацию данного компонента комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса в виде линейных или гранулярных отложений и его экспрессию в гиалиновых тельцах и стенок некоторых сосудов.

Данное наблюдение свидетельствует о том, что С3 компонент комплемента является активным элементом, входящим в состав эпидермиса и участвующим в гуморальном ответе естественного иммунитета организма.

При остром лейкозе (1), ревматическом пороке сердца (1), узелковом периартериите (1) выявить фиксацию С3 компонента комплемента в коже не удалось, по-видимому, в результате подавления иммунитета, развития иммунопатологических процессов и/или проведения иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, в большинстве исследований независимо от клинических проявлений экспрессия С3 компонента комплемента, как С4 и С4d компонентов, в небольших количествах выявлена на поверхности кератиноцитов и в зоне базальной мембраны в виде линейных и/или гранулярных отложений. При аутоиммунных буллезных дерматозах экспрессия данного компонента компонен-

та, как и С4, С4d компонентов, выявлена не только в месте фиксации антител, но и в других структурах эпидермиса, т.е. вне зоны антигена-мишени. Возможно, участвуя в формировании иммунных комплексов, функция комплемента не ограничивается его участием в иммунной защите только в зоне антигенов-мишеней, поэтому его отложения можно наблюдать в самых различных структурах кожи. в тех случаях, когда отмечается изолированная фиксация без участия антител, т.е. вне локализации антигена-мишени, в результате генерализованной активации системы комплемента, происходит, по-видимому, сорбция и интенсивное накопление компонентов комплемента в более плотных структурах ткани, в частности в базальной мембране эпидермиса.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что у больных, страдающих как различными дерматозами, так и другими заболеваниями, выявлена фиксация ранних компонентов комплемента в зоне базальной мембраны эпидермиса и цитоплазме кератиноцитов с секвестрацией материала на поверхность эпидермиса. Кроме того, обращала на себя внимание экспрессия ранних компонентов комплемента (С4, С4d и С3) в виде гранулярного или диффузного характера в различных тканевых структурах верхних отделов дермы, включая эластические волокна, стенки сосудов. Наиболее выраженная фиксация компонентов комплемента на эндотелии сосудов отмечена у больных с пузырьно-сосудистым синдромом, патологией сердечно-сосудистой системы, красной волчанкой, у последних на гистиоцитах и в обильном количестве на гиалиновых тельцах. Обнаружение С3 компонента комплемента в различных тканевых структурах дермы не исключает способность эндотелиальных клеток, фибробластов и макрофагов дермы самостоятельно синтезировать С3 компонент комплемента в ответ на различные стимуляторы (бактериальные полисахариды, антигены вирусов, УФ-облучение) и приводить к активации системы комплемента альтернативным путем или под воздействием различных протеаз.

При аутоиммунных буллезных дерматозах факт участия системы комплемента показан во многих работах [28, 29, 30]. Это подтверждают и наши исследования. Тем не менее заслуживают внимания явления, связанные с экспрессией ранних компонентов комплемента. Так, при аутоиммунном пемфигусе, независимо от клинических форм его проявления, фиксация ранних компонентов комплемента (С4, С4d, С3) выявлена не только в местах локализации антител (иммуноглобулинов), т.е. в межклеточной субстанции, но и в зоне базальной мембраны, хотя при меньшей интенсивности реакции свечения. Эти данные свидетельствуют о широкой активации системы комплемента и возможном су-

ществовании одновременно даже изолированной экспрессии комплемента в тканевых структурах. Кроме того, выявлен факт появления экспрессии ранних компонентов комплемента, преимущественно в зоне базальной мембраны, а также МСС эпидермиса в большинстве исследуемых случаев аутоиммунной пузырчатки после курса экстракорпорального фотофереза, проводимого на фоне глюкокортикостероидной терапии. Это позволяет рассматривать экстракорпоральный фотоферез как один из стимулирующих факторов системы комплемента, способного приводить ее в активное состояние. Подобное явление наблюдали и в случаях полной клинической ремиссии аутоиммунного пемфигуса на поддерживающих дозах преднизолона или при полной отмене глюкокортикостероидов. Наличие ранних компонентов комплемента в структурах эпидермиса свидетельствует об активно происходящих патологических процессах без видимых клинических проявлений. В последующем, возможно, при дополнительных стимулирующих факторах или нарушении в самой системе контроля макроорганизма, происходит развитие клинической картины заболевания. Обнаружение ранних компонентов комплемента наблюдали и при доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро-Хейли-Хейли, что подтверждает мнение ряда авторов об участии иммунных комплексов в патогенезе этого заболевания [31, 32].

У большинства больных буллезным пемфигидом и приобретенном буллезном эпидермолизе фиксация компонентов комплемента строго соответствовала локализации иммуноглобулинов в зоне базальной мембраны, т. е. в структуре, которая является мишенью для антител. При этом базальная мембрана в значительной степени была разрыхлена. В местах формирования субэпидермальных пузырей или отслойки эпидермиса от дермы экспрессию комплемента в большинстве случаев буллезного пемфигоида и приобретенного буллезного эпидермолиза можно было наблюдать на дне пузыря или дермальной части лоскута, соответственно реже — на крышке субэпидермального пузыря, эпидермальной части лоскута или одновременно на их крышке и дне, а также на дермальной и эпидермальной части лоскутов при буллезном пемфигоиде и приобретенном буллезном эпидермолизе, соответственно. Выявлен факт изолированной фиксации комплемента (без фиксации иммуноглобулинов) в местах формирования субэпидермальных пузырей и отслойки эпидермиса от дермы, т. е. вне зоны антигенов-мишеней (lamina lucida базальной мембраны и полудесмосомы кератиноцитов базального слоя эпидермиса при буллезном пемфигоиде,

при приобретенном буллезном эпидермолизе — lamina densa и коллаген VII типа). Кроме того, наличие C4d компонента комплемента при буллезном пемфигоиде у ряда больных выявлено в межклеточной субстанции всех слоев эпидермиса. В данном случае C4d как стойкий комплемент по отношению к каталитическому процессу может являться свидетелем гуморальной реакции после того, как другие участники иммунного комплекса разрушаются и вымываются из тканей. Наличие его в межклеточных пространствах эпидермиса свидетельствует об опосредованном вовлечении в патологический процесс молекул адгезии и десмосомального аппарата.

Данные наблюдения свидетельствуют о сложных процессах развития аутоиммунных буллезных дерматозов с активацией системы комплемента одновременно как классическим, так и альтернативным путями. Этим, возможно, и объясняется изолированное выявление ранних компонентов комплемента в тканевых структурах эпидермиса и дермы.

Кроме того, обнаружение гранулярных и/или линейных отложений ранних компонентов комплемента в зоне базальной мембраны с проникновением материала в цитоплазму кератиноцитов и секвестрацией его на поверхность эпидермиса при различных видах патологии (красная волчанка, болезнь Рейтера, псориаз, токсидермия, красный плоский лишай, ревматоидный полиартрит, дилатационная кардиомиопатия и др.), свидетельствует о том, что система комплемента является активным участником защитных механизмов организма. В этих случаях и в случаях, когда отмечается изолированная фиксация компонентов комплемента, т. е. вне локализации антигена-мишени, в результате генерализованной активности системы комплемента происходит сорбция и интенсивное накопление ее компонентов в более плотных структурах ткани, в частности базальной мембраны. Появление компонентов комплемента на поверхности эпидермиса связано с выделительной функцией кожи.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что кожа человека является территорией, на которой развиваются аутоиммунные (пемфигус, буллезный пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз и др.) и иммунопатологические процессы (васкулит).

Принимая во внимание значение системы комплемента в развитии кожных заболеваний, выяснение степени экспрессии и локализации белков ранних компонентов системы комплемента в коже больных может способствовать пониманию характера, оценки тяжести течения и прогноза заболевания и эффективности проводимого лечения.

Литература

1. Molina H. Complement and immunity // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 30 (2004) 1–18.
2. Браун Э.Д., Джойнер К.А., Франк М.М. Комплемент. В кн. Иммунология под ред. У.Пола, 1989, Москва, Мир, том 3, с. 89–125.
3. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология, Москва, Мир, 2000, с. 59–82.
4. Basset-Seguín N., Yancey K.B. Fragments de clivage du C3 et la junction dermo-epidermique de la peau humaine normal // *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1992, 119: 629–634.
5. Fischeison Z., Kozer E., Sirhan S., Katz Y. Distinction between processing of normal and mutant complement C3 within human skin fibroblasts // *Eur. J. Immunol.*, 1999, Vol. 29, issue 03, p. 845–855.
6. Hunyadi J., Simon M., Kenderessy A., Dobozy A. Expression of complement receptor CR2 (CD21) on human subcorneal keratinocytes in normal and diseased skin // *Dermatologica*, 1991; 183: 184–186.
7. Katz Y., Revel M., Strunk R.C. Interleukin 6 stimulates synthesis of complement proteins factor B and C3 in human skin fibroblasts // *Eur. J. Immunol.*, 1989; 19 (6): 983–8.
8. Pasch M.C., Okada N., Bos J.D., Asghar S.S. Effects of UVB on the synthesis of complement proteins by keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.*, 1998; 111 (4): 683–8.
9. Schuler G., Hintner H., Wolff K., Fritsch P., Stingl G. In vitro complement binding on cytoplasmic structures in normal human skin: immunoelectronmicroscopic studies // *J. Cell Biol.*, 1982, Vol. 95, 543–551.
10. Senger D., Hyne R. C3 component of complement secreted by established cell lines // *Cell* 1978; 15: 375–384.
11. Stanley J.R., Beckwith J.B., Fuller R.P., Katz S.I. A specific antigenic defect of the basement membrane is found in basal cell carcinoma but not in other epidermal tumor // *Cancer*, 1982; 50: p 486–1490.
12. Strunk R., Whitehead A., Cole F. Pretranslational regulation of the synthesis of the third component of complement in human mononuclear phagocytes by the lipid A portion of lipopolysaccharide // *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 985–990.
13. Thyresson H.N., McDuffie F.C., Schroeter A.L. C3b receptor in normal human skin // *J. Invest. Dermatol.*, 1981; 77 (4): 353–7.
14. Goodrum K.J. Complement component C3 secretion by mouse macrophage-like cell lines // *J. Leucocyte Biol.*, 1988; 41: 295–301.
15. Basset-Seguín N., Dersookian M., Cehrs K., Yancey K.B. C3d, g is present in i.normal human epidermal basement membrane // *J. Immunol.*, 1988, Vol. 141, Issue 4, 1273–1280.
15. Dovezenski N., Billetta R., Gigli I. Expression and localization of proteins of the complement system in human skin // *J. Clin. Invest.*, vol. 90, 1992, 2000–2012.
16. Yancey K.B., Basset-Seguín N. Studies of C3dg in normal human epidermal basement membrane // *J. Invest. Dermatol.*, 1990; 94: 122S–127S.
17. Leivo I., Engvall E. C3d fragment of complement interacts with laminin and binds to basement membrane of glomerulus and trophoblasts // *J. Cell Biol.*, 1986; 103: 1091–1100.
18. Boackle S.A. Complement and autoimmunity // *Biomedicine & Pharmacotherapy* 57 (2003) 269–273.
19. Dauchel H., Joly P., Delpech A. Thomine E., Sauger F. et al. Local and systemic activation of the whole complement cascade in human leukocytoclastic cutaneous vasculitis; C3d, g and terminal complement complex as sensitive markers // *Clin. Exp. Immunol.*, 1993 May; 92 (2): 274–83.
20. Massague J. The transforming growth factor b-family // *Ann. Rev. Cell boil.*, 1990; 6: 597–641.
21. Кормейн Р.Х., Асгар С.С. Иммунология и болезни кожи, Москва, Медицина, 1983, с. 101–151.
22. Isenman D.E., Cooper N.R. The structure and function of the third component of human complement-I the nature and extent of conformational changes accompanying C3 activation // *Mol. Immunol.*, 1981; 18: 331–339.
23. Janatova L., Lorenz P.E., Schechter A.N., Prahl J.W., Tack B.F. Third component of human complement: appearance of sulfhydryl group following chemical or enzymatic inactivation // *Biochemistry*, 1980; 19: 44–78.
24. Beletrskaya L.V., Baranova F.S., Kupriyanova A.G. C4d complement component as of the humoral rejection markers // *J. Heart end Lung Transplantation*, 2005, vol. 24 (4), p. 1125–1126.
25. Platt J.L. C4d and the fate of organ allografts // *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, vol. 13, p. 2417–2419.
26. Белецкая Л.В., Данилова Т.А. Метод иммунофлюоресценции в иммунопатологии. В кн. Иммунолюминесценция в медицине. Под ред. Е.Н. Левиной. Москва, «Медицина», 1977, с. 145–183.
27. Kawana S., Geoghegan W.D., Jordon R.E., Nishiyama S. Deposition of the membrane attack complex of complement in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus skin // *J. Invest. Dermatol.*, 1989; 92 (4): 588–92.
28. Livden J.K. Basement membrane zone deposits of immunoglobulins and complement in a patient with pemphigus vulgaris // *Dermatologica*, 1980; 160 (4): 236–9.
29. Prost C., Labeille B., Chaussade V., Guillaume J.C., Martin N., Dubertret L. Immunoelectron microscopy in subepidermal autoimmune bullous diseases: a prospective study of IgG and C3 bound in vivo in 32 patients // *J. Invest. Dermatol.*, 1987; 89 (6): 567–73.
30. Белецкая Л.В., Махнева Н.В. Меченые антитела в нормальной и патологической морфологии (атлас). МНПИ, 2000, 109 с.
31. Махнева Н.В., Романенко Г.Ф., Белецкая Л.В. Иммунные комплексы и иммунокоррекция при болезни Хейли-Хейли // *Клиническая дерматология и венерология*, 2005, № 2, с. 29–32.
32. Tagami H. The role of complement-derived mediators in inflammatory skin diseases // *Arch. Dermatol. Res.*, 1992; 284 Suppl 1: S 2–9.

Поступила в редакцию 20.11.2006.

ОБ ОПТИМАЛЬНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ УЗКОПОЛОСНОЙ (311 НМ) СРЕДНЕВОЛНОВОЙ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО

ПРОШУТИНСКАЯ Д.В.

On the question about the optimal duration of the course of narrow-band (311 nm) medium-wave ultraviolet treatment of patients with vitiligo

PROSHUTINSKAYA D.V.

ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росмедтехнологий»,
г. Москва

Представлены результаты узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии 63 больных витилиго на разных этапах лечения. Установлено повышение эффективности фототерапии при увеличении курсового количества процедур. Выраженное улучшение (клиническое выздоровление и значительное улучшение) после 75 и 100 процедур развивалось соответственно в 2,4 и 3,3 раза чаще, чем после 25 процедур. Репигментация кожи более 75% площади поражения после 100 процедур наблюдалась у 40% больных, тогда как после 25 процедур — лишь у 11,1%. При анализе динамики клинической картины заболевания в процессе длительного курса фототерапии (после 25, 50, 75 и 100 процедур) выявлено статистически значимое повышение процента репигментации пораженной кожи по мере увеличения количества процедур. Вопрос о безопасности длительного курса узкополосной фототерапии и максимально допустимом количестве процедур на курс требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: витилиго, узкополосная (311 нм) средневолновая ультрафиолетовая терапия, длительность лечения.

The results of narrow-band (311 nm) medium-wave ultraviolet treatment of 63 patients with vitiligo at different stages of therapy are presented. The increase of phototherapy efficacy due to increase of number of procedures in course was revealed. The apparent improvement (clinical recovery and significant improvement) after 75 and 100 procedures was developed respectively in 2,4 and 3,3 times more frequently than after 25 procedures. When more than 75% of skin is affected its repigmentation after 100 procedures was observed at 40% of patients whereas after 25 procedures — only at 11% of patients. Analysis of the dynamics of clinical presentation of the disease during the prolonged course of phototherapy (after 25, 50, 75 and 100 procedures) has revealed the statistically significant increase in percentage of repigmentation of affected skin while increasing the number of procedures. The problem of safety of the prolonged course of narrow-band phototherapy and maximum allowed number of procedures per course needs further investigation.

Key words: vitiligo, narrow-band (311 nm) medium-wave ultraviolet treatment, duration of therapy.

Одним из новых методов лечения витилиго является узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм. У больных витилиго этот метод применяется уже более 10 лет [1], однако параметры его до сих пор не стандартизованы, вопрос об оптимальной длительности фототерапии окончательно не решен. В настоящей работе нами проведен анализ эффективности узкополосной фототерапии больных витилиго при различной длительности курса лечения.

Материалы и методы

Узкополосную фототерапию проводили в ультрафиолетовой кабине «Вальдманн UV-7001K» (Герберт Вальдманн Гмбх и Ко, Германия) с использованием ламп TL-01, излучающих в диапазоне 310–315 нм с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм. При назначении начальной дозы облучения учитывали тип кожи, степень загара и индивидуальную чувствительность больного. Облучения начинали с дозы

0,06–0,36 Дж/см², каждую последующую процедуру разовую дозу увеличивали на 0–20% до появления умеренной эритемы, после чего оставляли постоянной. Облучения проводили в виде монотерапии с режимом 2–3 раза в неделю, дополнительно назначали наружные увлажняющие средства.

При оценке эффективности лечения улучшением считали репигментацию 16–50% исходной площади очагов витилиго, значительным улучшением — репигментацию 51–95% площади поражения, клиническим выздоровлением — репигментацию 96–100% площади очагов. Отсутствие эффекта констатировали при восстановлении пигментации на площади, занимающей менее 16% первоначальной площади очагов.

Статистический анализ проводили с применением пакета прикладных программ Statistica'99 (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Лечение методом узкополосной (311 нм) фототерапии проведено 63 больным витилиго: 48 женско-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, параметры узкополосной (311 нм) фототерапии и процент репигментации кожи в очагах витилиго (медианы и квартили, n=63)

Возраст (лет)	23 (15; 35)
Пол:* муж.	15 (23,8%)
жен.	48 (76,2%)
Длительность заболевания (годы)	5 (2; 13)
Площадь поражения (в процентах от поверхности тела)	4,3 (0,8; 15,0)
Форма витилиго:* вульгарная	49 (77,8 %)
фокальная	6 (9,5%)
сегментарная	5 (7,9%)
acrofaciальная	3 (4,8%)
Тип кожи	3 (3; 3)
Количество процедур на курс	56 (39; 93)
Начальная доза облучения	0,25 (0,20; 0,25)
Максимальная доза облучения	1,70 (1,16; 2,35)
Курсовая доза облучения	59,2 (28,2; 136,2)
Процент репигментации	45 (17; 73)

* Примечание. Приведены абсолютные частоты, в скобках проценты; дозы облучения представлены в Дж/см².

го пола и 15 мужского пола (табл. 1). Возраст больных колебался от 7 до 49 лет, длительность заболевания — от 4 месяцев до 42 лет. Вульгарная форма витилиго диагностирована у 49 (77,8%) больных, фокальная — у 6 (9,5%), сегментарная — у 5 (7,9%), акрофациальная — у 3 (4,8%). Площадь поражения варьировала от 0,1% до 60% поверхности тела. Медиана количества процедур на курс лечения соста-

вила 56 процедур, медиана кумулятивной дозы облучения — 59,2 Дж/см².

В целом по группе улучшение констатировано у 24 (38,1%) больных, значительное улучшение — у 22 (34,9%), клиническое выздоровление — у 3 (4,8%), эффект отсутствовал у 14 (22,2%) пациентов. Таким образом, выраженный эффект (значительное улучшение и клиническое выздоровление) был достигнут у 25 (39,7%) больных. Медиана процента репигментации составила 45%.

Для анализа зависимости эффективности фототерапии от её длительности результаты оценивали на разных этапах лечения. У 36 больных результаты лечения были оценены после 25 процедур, у 34 больных — после 50 процедур, у 19 и 20 пациентов — соответственно после 75 и 100 процедур фототерапии (табл. 2). Проведенный анализ выявил существенное повышение результатов лечения с увеличением количества полученных процедур. Выраженное улучшение (клиническое выздоровление и значительное улучшение) после 75 и 100 процедур развивалось соответственно в 2,4 и 3,3 раза чаще, чем после 25 процедур. Репигментация более 75% площади поражения после 100 процедур фототерапии наблюдалась у 8 (40%) больных, тогда как после 25 процедур — лишь у 4 (11,1%).

У 10 больных вульгарной формой витилиго проведено изучение динамики клинической картины заболевания на всех этапах длительного курса лечения: после 25, 50, 75 и 100 процедур фототерапии. Установлено статистически значимое повышение процента репигментации кожи по мере увеличения количества процедур (рис. 1). Медианы процента репигментации после 25, 50, 75 и 100 процедур составили соответственно 20,5%, 34,9%, 62,3% и 76,5%.

В литературе имеются неоднозначные данные об эффективности узкополосной (311 нм) фототерапии больных витилиго и зависимости её от длительности лечения и суммарной дозы облучения.

Таблица 2

Результаты узкополосной (311 нм) фототерапии больных витилиго на разных этапах лечения (медианы и квартили)

Показатели лечения	После 25 процедур (n=36)	После 50 процедур (n=34)	После 75 процедур (n=19)	После 100 процедур (n=20)
Начальная доза облучения	0,25 (0,20; 0,25)	0,25 (0,20; 0,25)	0,25 (0,20; 0,26)	0,25 (0,23; 0,25)
Максимальная доза облучения	1,0 (0,8; 1,3)	1,6 (1,3; 1,8)	2,0 (1,7; 2,3)	2,3 (1,9; 2,9)
Кумулятивная доза облучения	17,8 (12,8; 25,2)	47,1 (40,6; 56,9)	88,4 (70,3; 103,0)	150,9 (128,4; 184,8)
Процент репигментации кожи	26,4 (10,0; 47,5)	38,5 (17,0; 61,6)	51,0 (30,0; 70,5)	67,3 (48,9; 81,5)
Выраженный эффект	7 (19,44)*	10 (29,41)	9 (47,37)	13 (65,00)
Улучшение	16 (44,44)	16 (47,06)	8 (42,10)	6 (30,00)
Без эффекта	13 (36,11)	8 (23,53)	2 (10,53)	1 (5,00)

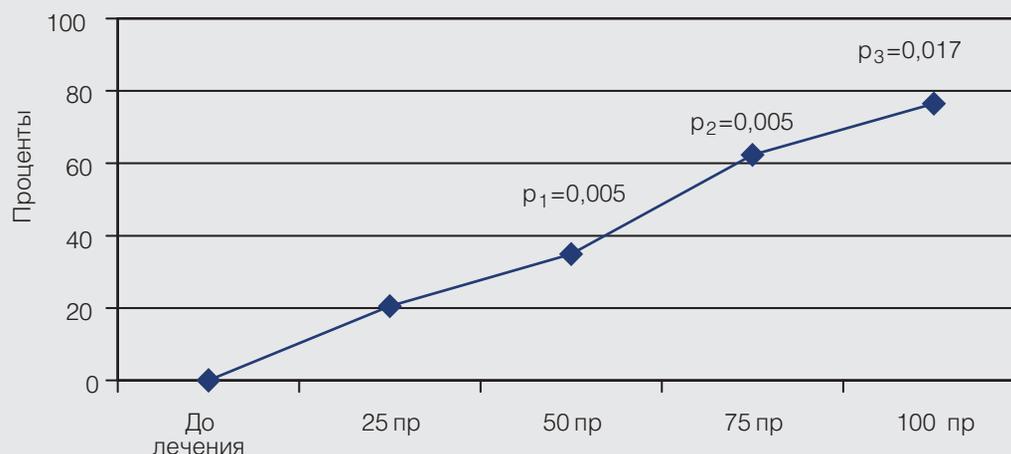
* Примечание. Начальная, максимальная и кумулятивная дозы облучения приведены в Дж/см²; здесь и далее приведены абсолютные частоты, в скобках проценты.

Так, L. Scherschun и соавт. [2] констатировали репигментацию кожи более 75% площади поражения у большинства наблюдавшихся больных (71,4%) уже после 19 процедур узкополосной фототерапии. Напротив, S.S. Yashar и соавт. [3] наблюдали значительную репигментацию пораженной кожи лишь у 39% пациентов, причем хороший эффект развивался в среднем после 62 процедур узкополосной фототерапии. Имеются исследования, в которых не установлено зависимости эффективности лечения от его длительности и общей дозы облучения. Например, G.Y. Chen и соавт. [4] не выявили какой-либо взаимосвязи процента репигментации кожи от курсового количества процедур и кумулятивной дозы облучения. Другие авторы при лечении 15 больных витилиго констатировали хороший эффект (репигментацию 60–75% площади очагов) после 20, 40 и 60 процедур фототерапии соответственно у 1 (6,7%), 4 (26,7%) и 8 (57,1%) пациентов [5]. Тем не менее результаты лечения после 60 процедур не зависели от кумулятивной дозы облучения: у больных с недостаточным и хорошим эффектом средние её значения соответствовали 113,2 Дж/см² и 94,6 Дж/см².

В нашем исследовании наиболее высокий эффект был достигнут при длительном курсе лечения больных витилиго, включавшем 100 процедур узкополосной фототерапии. При анализе динамики клинической картины заболевания в процессе длительного курса фототерапии нами установлено статистически значимое повышение процента репигментации кожи по мере увеличения количества процедур (рис. 1).

Полученные нами данные согласуются с рядом зарубежных исследований [1, 3, 6–8]. W. Koster и A. Wiskemann [6] при фототерапии больных витилиго широкополосным средневолновым ультрафиолетовым светом с длиной волны 280–320 нм наблюдали репигментацию кожи более 75% площади поражения после 6 месяцев лечения у 13% пациентов, после 12 мес. — у 57,1%. Согласно данным W. Westerhof и L. Nieuweboer-Krobotova, после трехмесячного и двенадцатимесячного курса узкополосной (311 нм) фототерапии репигментация более 75% площади поражения наблюдалась соответственно у 8% и 63% больных распространенным витилиго, эффект отсутствовал у 43% и 2% пациентов [1]. Тенденция к повышению эффективности фототерапии по мере увеличения количества процедур отмечена в работе [3]. В отдельных исследованиях установлена статистически значимая зависимость эффективности узкополосной фототерапии от длительности лечения [7], а также количества проведенных процедур и курсовой дозы облучения [8].

Сведений о безопасности длительного курса узкополосной (311 нм) фототерапии больных витилиго, а также максимально допустимом количестве процедур на курс в доступной литературе нам не встретилось. Известно, что средневолновый диапазон солнечного света является фактором риска для развития рака кожи. Вопрос о канцерогенном действии средневолновой ультрафиолетовой терапии в настоящее время остается спорным. В экспериментах на мышах обнаружена возможность канцерогенного действия как широкополосного (280–320 нм), так и узкополосного (311 нм) средневолнового излу-



p_1 — уровень статистической значимости при сравнении значений после 25 и 50 процедур; p_2 — уровень статистической значимости при сравнении значений после 50 и 75 процедур; p_3 — уровень статистической значимости при сравнении значений после 75 и 100 процедур (критерий Вилкоксона).

Рис. 1. Динамика процента репигментации кожи в очагах витилиго в процессе длительного курса лечения после 25, 50, 75 и 100 процедур узкополосной (311 нм) фототерапии ($n = 10$, медианы).

чения [9]. Вместе с тем анализ отдаленных результатов средневолновой ультрафиолетовой терапии больных атопическим дерматитом и псориазом не выявил увеличения частоты развития меланомы и рака кожи экстрагенитальной локализации [10]. В проведенном недавно исследовании установлено небольшое, но статистически значимое повышение частоты развития базальноклеточного рака кожи при проведении узкополосной (311 нм) фототерапии больным псориазом и некоторыми другими дерматозами (10 против 4,7 в общей популяции) [11]. Однако среди выявленных случаев не было больных витилиго. Сами же авторы считают, что полученные ими данные не совсем корректны, поскольку в обследованную группу входили пациенты, проходившие регулярные осмотры в дерматологической клинике, тогда как в общей популяции больные выявлялись по мере их обращения. Кроме того, в 3 из 10 зарегистрированных случаев базальноклеточный рак кожи развился в течение 26, 62 и 103 дней после начала фототерапии, что свидетельствует о малой вероятности возникновения его под действием проводимого лечения. Если эти 3 случая исключить из статистического анализа, то различия в обследованной группе и общей популяции окажутся недостоверными (7 против 4,7; $p > 0,05$). Следует также учесть, что у больных витилиго, в отличие от больных псориазом, не выявляется повышенного риска развития фотостарения и немеланомного рака кожи даже при хронической солнечной инсоляции или длительной ПУВА-терапии (в течение 2 мес. — 3 лет) [12].

Таким образом, полученные нами результаты и данные зарубежных исследований свидетельствуют о повышении эффективности узкополосной (311 нм) фототерапии больных витилиго при увеличении курсового количества процедур. В большинстве случаев для получения выраженного лечебного эффекта (клинического выздоровления и значительного улучшения) необходимо проведение длительного курса ультрафиолетовой терапии (100 процедур). Отдаленные эффекты, в том числе риск канцерогенного действия длительной узкополосной фототерапии больных витилиго, до настоящего времени не установлены. Вопрос о максимально допустимом безопасном количестве процедур на курс так же не решен и требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Эффективность узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии больных витилиго значительно повышается при увеличении курсового количества процедур.
2. Для получения выраженного эффекта (клинического разрешения и значительного улучшения) у большинства больных необходимо проведение длительного курса узкополосной фототерапии.
3. Вопрос о безопасности длительного курса узкополосной фототерапии и максимально допустимом количестве процедур на курс требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Westerhof W., Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. Arch Dermatol 1997; 133: 1525–28.
2. Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well tolerated treatment for vitiligo. J Am Acad Dermatol 2001; 44 (6): 999–1003.
3. Yashar S.S., Gielczyk R., Scherschun L., Lim H.W. Narrow-band ultraviolet B treatment for vitiligo, pruritus, and inflammatory dermatoses. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003; 19: 164–168.
4. Chen G.Y.; Hsu M.M.; Tai H.K.; Chou T.C. et al. Narrow-band UVB treatment of vitiligo in Chinese. J Dermatol 2005; 32(10): 793–800.
5. El Mofty M., Mostafa W., Esmat S. et al. Narrow band Ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo: two right–left comparison studies. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, 2006, Vol. 22 (1), p. 6–11.
6. Kuster W., Wiskemann A. A Phototherapie mit UV-B bei Vitiligo. [Treatment of Vitiligo with Phototherapy Using uvb light]. Z Hautkr 1990; 65: 11: 1022–1029.
7. Nicolaidou E. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. J Am Acad Dermatol, 2007 Feb; Vol. 56 (2), pp. 274–8.
8. Njoo M.D., Bos J.D., Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 245–253.
9. Young A.R. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. Lancet 1995; 345: 8962: 1431–1432.
10. Man I., Crombie I.K., Dawe R.S., Ibbotson S.H., Ferguson J. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data. Br J Dermatol 2005; 152(4): 755–757.
11. Lee E., Koo J., Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. Int J Dermatol 2005; 44: 355–360.
12. Schallreuter K.U., Tobin D.J., Panske A. Decreased photodamage and low incidence of non-melanoma skin cancer in 136 sun-exposed caucasian patients with vitiligo. Dermatology, 2002; 204(3): 194–201.

Поступила в редакцию 01.10.2007.

СИНДРОМ ГРАНУЛЕМАТОЗНОЙ «ВЯЛОЙ» КОЖИ КАК РЕДКИЙ ВАРИАНТ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

БЕЛОУСОВА И.Э., НИКОНОВА С.М., ПИРЯТИНСКАЯ В.А., КЛЮЧАРЕВА С.В., КАЗАКОВ Д.В., СИМА Р.

Granulomatous loose skin syndrome: clinical, immunohistochemical and molecular biological features of a rare variant of mycosis fungoides

BELOUSOVA I.E., NIKONOVA S.M., PIRYATINSKAYA V.A., KLICHAREVA S.V., KAZAKOV D.V., SIMA R.

Кафедра кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург.
Кафедра кожных и венерических болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии.
Кафедра патологии им. Шикла, клиника медицинского факультета Карлского университета, Чешская Республика.

Синдром гранулематозной «вялой» кожи является первичной Т-клеточной лимфомой кожи и рассматривается в последней ВОЗ-ЕОРТС-классификации первичных лимфом кожи как подтип грибовидного микоза. Клиническая картина характеризуется появлением в крупных складках своеобразных изменений кожи в виде складчатых, инфильтрированных и лишенных эластичности образований, имеющих тенденцию к эрозированию. Гистологическая картина характеризуется наличием плотного диффузного инфильтрата, состоящего из малых и средних лимфоидных клеток с фенотипом CD45RO+CD4+CD8-, многоядерных гигантских клеток, и отсутствием эластических волокон в дерме. В связи с редкостью данного вида первичной Т-клеточной лимфомы кожи приводим собственное наблюдение.

Ключевые слова: синдром гранулематозной «вялой» кожи, Т-клеточная лимфома кожи.

Granulomatous loose skin syndrome is the primary T-cell skin lymphoma and is considered as a subtype of mycosis fungoides according to the latest classification of primary skin lymphomas by WHO-EORTC. Clinical pattern is characterized by the appearance of distinctive changes of skin in coarse folds in form of plicate infiltrated and non-elastic formations tending to erosion. Histological pattern is characterized with the presence of consistent diffuse infiltrate composed of small and middle size lymphoid cells with CD45RO+CD4+CD8- phenotype, polynuclear giant cells as well with the absence of the elastic fibers in derma. The proper medical supervision of the patient are presented due to low frequency of occurrence of this type of primary T-cell skin lymphoma.

Key words: granulomatous loose skin syndrome, T-cell skin lymphoma.

Синдром гранулематозной «вялой» кожи представляет собой редкий гранулематозный вариант грибовидного микоза с патогномоничной клинической картиной. Первое описание пациента с поражением кожи, напоминающим данное заболевание, было сделано Базексом и соавторами под названием «гранулематозная халазодермия» (*chalazodermie granulomateuse*) в 1968 году [1]. Далее Конвит опубликовал описание необычного дерматоза, характеризовавшегося инфильтрированными складчатыми бляшками, напоминавшими «вялую» кожу (*cutis laxa*), и гистологически-гранулематозным инфильтратом, и назвал его «прогрессирующий атрофический хронический гранулематозный дермогиподермит» (*progressive atrophying chronic granulomatous dermohypodermatitis*) [2]. В 1978 году Askerman предложил для данного заболевания название «синдром гранулематозной «вялой» кожи» [3], которое и сохранилось по настоящее время. Девять лет спустя ЛеБуа и соавторы продемонстрировали лимфопролиферативную природу синдрома гранулематозной «вялой» кожи, обнаружив клональную перестройку гена Т-клеточного рецептора, и предположили, что данный синдром является

Т-клеточной лимфомой кожи, имеющей близкое отношение к грибовидному микозу [4, 5]. Дальнейшие исследования подтвердили эту точку зрения, и в настоящее время в последней ВОЗ-ЕОРТС-классификации первичных лимфом кожи синдром гранулематозной «вялой» кожи рассматривается как подтип грибовидного микоза [6].

На настоящий момент в зарубежной литературе описано всего около 50 случаев этого редкого варианта Т-клеточной лимфомы кожи.

Синдром гранулематозной «вялой» кожи обычно начинается с появления инфильтрированных пятен в крупных складках кожи, иногда напоминающих высыпания при бляшечном парапсориазе. Описаны варианты начала заболевания с клинической картины, напоминающей сосудистую атрофическую пойкилодермию [7]. Постепенно в пораженных областях развиваются своеобразные изменения кожи в виде появления складчатых, инфильтрированных и лишенных эластичности образований, имеющих тенденцию к эрозированию. Наблюдались случаи изъязвления высыпаний [8–10]. Наиболее часто поражаются паховые и подмышечные складки, может вовлекаться кожа подколенных и локтевых сгибов.

По данным литературы, возраст начала заболевания варьирует с 11 до 82 лет (средний возраст —



Рис. 1. Инфильтрированные очаги буро-коричневого цвета со снижением эластичности кожи в паховых областях.

37 лет), отношение мужского пола к женскому — 3:1 [7–11].

Гистологическая картина характеризуется наличием плотного диффузного инфильтрата, состоящего из малых и средних лимфоидных клеток без выраженной атипии ядер, многоядерных гигантских клеток, и отсутствием эластических волокон в сосочковой и сетчатой частях дермы. Гигантские клетки могут содержать до 40 ядер в отличие от гранулематозной формы грибовидного микоза, при которой количество ядер варьирует от 5 до 10 в одной клетке. Было обнаружено, что в большинстве случаев синдрома гранулематозной «вялой» кожи наблюдается лимфофагоцитоз и эластофагоцитоз, инфильтрат гранулематозного строения занимает

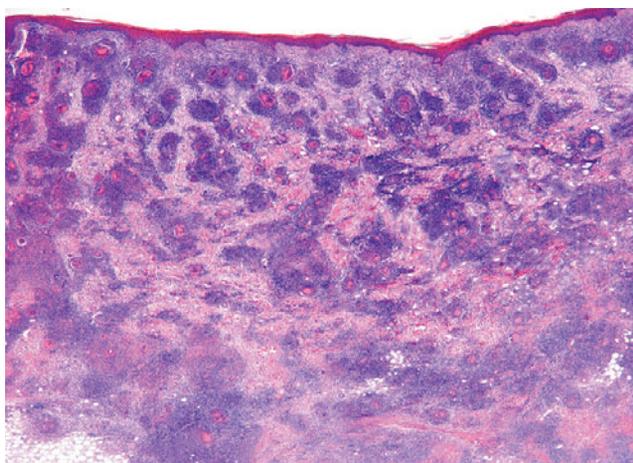


Рис. 2. Плотный диффузный гранулематозный инфильтрат, распространяющийся в подкожную жировую клетчатку и состоящий из малых лимфоцитов, многочисленных гигантских клеток и гистиоцитов.

все отделы дермы в отличие от инфильтрата полосовидной формы при грибовидном микозе. Наиболее характерным гистологическим симптомом является кольцевидное или гирляндобразное расположение опухолевых лимфоидных клеток вокруг гигантских клеток инфильтрата [5, 12]. Клиническая картина «вялой» кожи обусловлена практически полным отсутствием эластических волокон в сосочковой и сетчатой частях дермы, что выявляется специальными окрасками (Ван-Гизон, Хардт и т.д.).

Иммуногистохимические исследования показали, что лимфоидные клетки в инфильтрате имеют фенотип Т-хелперов (CD4+, CD8-) и могут обнаруживать отсутствие других Т-клеточных маркеров (CD3-, CD5-, CD7-). В редких случаях опухолевые клетки экспрессируют CD30 антиген [7]. Гигантские клетки экспрессируют гистиоцитарные маркеры CD68 и Mac387.

В большинстве случаев синдрома гранулематозной «вялой» кожи молекулярно-биологические методы исследования выявляли клональную Т-клеточную популяцию с реарранжировкой гена Т-клеточного рецептора [4, 5, 7, 8, 10, 12–18]. Трисомия 8-хромосомы, играющая роль в патогенезе болезни Ходжкина, некоторых неходжкинских лимфомах и лейкомиях, была выявлена в двух случаях синдрома гранулематозной «вялой» кожи.

Внекожные очаги поражения при этом варианте грибовидного микоза обнаруживаются редко, они представлены вовлечением в процесс паховых лимфатических узлов (гранулематозный лимфаденит), в единичных случаях наблюдалось образование гранулем в селезенке и печени [7, 16, 18].

Согласно данным литературы течение синдрома гранулематозной «вялой» кожи характеризуется медленным прогрессированием кожных очагов,

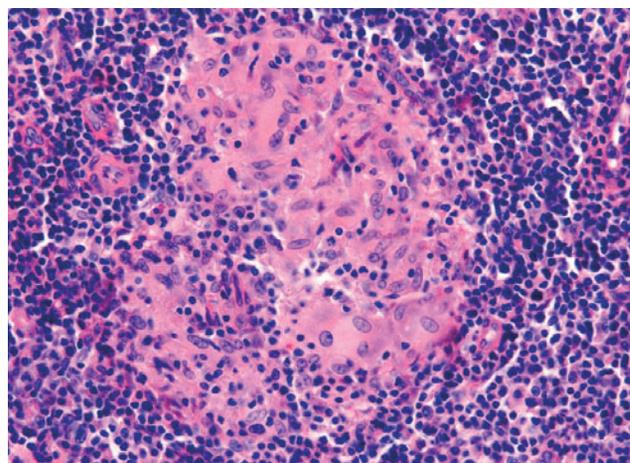


Рис. 3. Паховый лимфатический узел: единичные гигантские клетки, фагоцитировавшие малые лимфоциты.

прогноз в большинстве случаев благоприятный с 5-летней выживаемостью 100% [6]. В редких случаях течение данного заболевания осложнялось присоединением других лимфопролиферативных процессов, среди которых наиболее часто встречалась болезнь Ходжкина (у 9 пациентов), реже — другие неходжкинские лимфомы [7, 17, 19].

Несмотря на благоприятное течение синдрома гранулематозной «вялой» кожи, результаты от применявшихся методов лечения оставались неудовлетворительными. Полной ремиссии заболевания в течение 2 лет удалось достичь у пациента с единственным очагом на коже, удаленным хирургическим путем. Различные способы терапии, в том числе — ПУВА-терапия, поли- и монокимиотерапия, системные кортикостероиды, азатиоприн, интерферон- α и их комбинация, применялись с достижением временных неполных ремиссий.

В связи с редкостью данного вида первичной Т-клеточной лимфомы кожи представляем следующее наблюдение.

Пациент Г., 59 лет, обратился с жалобами на медленно увеличивающиеся инфильтрированные очаги в паховых областях, которые появились около 13 лет назад. За этот период времени по результатам нескольких диагностических биопсий, выполненных пациенту, ставились следующие диагнозы: гранулематозное воспаление неясной этиологии, саркоидоз кожи, туберкулез кожи. Лечение, проводимое по поводу данных заболеваний, оказалось неэффективным. При осмотре в паховых областях имелись четко очерченные инфильтрированные очаги буро-коричневого цвета со снижением эластичности кожи в этих же областях (рис. 1). Паховые лимфатические узлы были увеличены до 1,5–2 см в диаметре. При обследовании пациента (клинический и биохимический анализы крови, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенограмма органов грудной клетки) патологии выявлено не было. На основании клинической картины заболевания была заподозрена лимфома кожи, и пациенту была выполнена диагностическая биопсия кожи и забор увеличенного пахового лимфатического узла для проведения гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследований.

При гистологическом исследовании участка кожи с подкожной жировой клетчаткой был выявлен плотный диффузный гранулематозный инфильтрат, распространяющийся в подкожную жировую клетчатку и состоящий из малых лимфоцитов,

многочисленных гигантских клеток и гистиоцитов (рис. 2). Отдельные лимфоциты имели неправильный контур ядра, наблюдались участки эпидермотропизма клеток инфильтрата. Иммуногистохимическое исследование показало, что малые лимфоциты имеют следующий иммунофенотип: CD4+CD45RO+.

При гистологическом исследовании пахового лимфатического узла на фоне его сохраненной структуры имелись светлые паракортикальные области с повышенным количеством интердигитирующих дендритических клеток и макрофагов, содержащих пигмент. При серийных срезах были обнаружены единичные гигантские клетки, фагоцитировавшие малые лимфоциты (рис. 3).

Исследование реарранжировки гамма-гена Т-клеточного рецептора было выполнено методом полимеразной цепной реакции согласно протоколу, описанному в статье Ван Донген и соавторов [20]. Была выявлена клональная реарранжировка гамма-гена Т-клеточного рецептора в исследуемом участке кожи и в лимфатическом узле. Установление последовательности нуклеотидов в исследуемых образцах (секвенирование) показало, что обе клональные популяции лимфоцитов являются идентичными.

Таким образом, на основании данных клинической картины, гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследований был поставлен следующий диагноз: синдром гранулематозной «вялой» кожи с поражением лимфатических узлов. Больному были проведены два курса проспирина по 100 мг внутримышечно (3 г на курс), отмечена умеренная положительная динамика в виде уменьшения площади очагов и инфильтрации кожи. На настоящий момент из-за малого количества наблюдений не выработана определенная тактика лечения данного заболевания. В дальнейшем больному планируется провести курс ПУВА-терапии, при его неэффективности — введение интерферона в очаги поражения кожи.

В заключение подчеркнем, что синдром гранулематозной «вялой» кожи является редко встречающимся и сложным для диагностики подтипом грибвидного микоза. Отсутствие информации о данной Т-клеточной лимфоме кожи в отечественной литературе, ошибочная трактовка данных гистологического исследования привели в нашем случае к постановке неправильного диагноза и назначению неадекватного лечения.

Литература

1. Bazex A., Dupre A., Christol B. [Chalazodermic Besnier-Boeck-Schaumann disease?]. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1968; 75: 448–449.
2. Convit J., Kerdel F., Gohman M., et al. Progressive, atrophying, chronic granulomatous dermohypodermatitis. Autoimmune disease? *Arch Dermatol* 1973; 107: 271–274.
3. Ackerman A. B. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1978.
4. LeBoit P. E., Beckstead J. H., Bond B., et al. Granulomatous slack skin: clonal rearrangement of the T-cell receptor beta gene is evidence for the lymphoproliferative nature of a cutaneous elastolytic disorder. *J Invest Dermatol* 1987; 89: 183–186.
5. LeBoit P. E., Zackheim H. S., White C. R., Jr. Granulomatous variants of cutaneous T-cell lymphoma. The histopathology of granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 83–95.
6. Willemze R., Jaffe E. S., Burg G., et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785.
7. van Haselen C. W., Toonstra J., van der Putte S. J., et al. Granulomatous slack skin. Report of three patients with an updated review of the literature. *Dermatology* 1998; 196: 382–391.
8. Grammatico P., Balus L., Scarpa S., et al. Granulomatous slack skin: cytogenetic and molecular analyses. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 72: 96–100.
9. Mouly F., Baccard M., Cayuela J. M., et al. Cutaneous T-cell lymphoma associated with granulomatous slack skin. *Dermatology* 1996; 192: 288–290.
10. Balus L., Manente L., Remotti D., et al. Granulomatous slack skin. Report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 199–206.
11. Camacho F. M., Burg G., Moreno J. C., et al. Granulomatous slack skin in childhood. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 204–208.
12. Tsang W. Y., Chan J. K., Loo K. T., et al. Granulomatous slack skin. *Histopathology* 1994; 25: 49–55.
13. Wollina U., Graefe T., Fuller J. Granulomatous slack skin or granulomatous mycosis fungoides — a case report. Complete response to percutaneous radiation and interferon alpha. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 50–54.
14. Puig S., Iranzo P., Palou J., et al. Lymphoproliferative nature of granulomatous slack skin: clonal rearrangement of the T-cell receptor beta-gene. *Arch Dermatol* 1992; 128: 562–563.
15. Pai K., Rao R., Devadiga R., et al. Granulomatous slack skin. *Int J Dermatol* 2000; 39: 374–376.
16. Osuji N., Fearfield L., Matutes E., et al. Granulomatous slack skin disease-disease features and response to pentostatin. *Br J Haematol* 2003; 123: 297–304.
17. Noto G., Pravata G., Miceli S., Arico M. Granulomatous slack skin: report of a case associated with Hodgkin's disease and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1994; 131: 275–279.
18. Liu J., Jin H., Liu Y., et al. Granulomatous slack skin with extracutaneous involvement. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1178–1179.
19. DeGregorio R., Fenske N. A., Glass L. F. Granulomatous slack skin: a possible precursor of Hodgkin's disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 1044–1047.
20. van Dongen J. J., Langerak A. W., Bruggemann M., et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2003; 17: 2257–2317.

Поступила в редакцию 28.09.2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИОНАЛЬНОГО РОССИЙСКО-ШВЕДСКОГО ПРОЕКТА «УЛУЧШЕНИЕ КОНТРОЛЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИППП»

ДОМЕЙКА М.

Results of the Russian-Swedish program «Improvement of the control and prevention of the STD»

ДОМЕЙКА М.

Отделение медицинских наук, Упсальский университет; почетный доктор ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, г. Санкт-Петербург, Россия

В статье обобщены результаты работы Российско-Шведского проекта, подробно разобраны факторы, влияющие на эпидемиологическую ситуацию, качество диагностики ИППП, в том числе эффективность тест-систем и лабораторного контроля качества. Сделан вывод о необходимости стандартизации тест-систем, методов диагностики и лечения.

Ключевые слова: ИППП, лабораторная диагностика.

The results of working data of the Russian-Swedish program «Improvement of the control and prevention of the STD» are presented in the paper. Factors influencing the epidemiological situation and quality of the STD diagnostics (including efficacy of the test systems and the laboratory quality control) are discussed in detail. Conclusions about the necessity of the standardization of test systems, method of diagnostics and treatment are stated.

Key words: STD, laboratory diagnostics.

Репродуктивное здоровье в целом включает в себя много составляющих. Инфекции репродуктивного тракта, в том числе и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются одним из наиболее важных компонентов этого комплексного понятия. ИППП представляют серьезную угрозу общественному здоровью как в связи с возможными осложнениями, так и в связи с увеличением риска передачи ВИЧ (1). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год в мире регистрируется 340 миллионов новых случаев ИППП, включая приблизительно 5 миллионов заразившихся ВИЧ ежегодно (2).

Факторы, влияющие на эпидемиологические данные и диагностику

Взятие образцов. Преаналитическая стадия, т.е. взятие образцов, хранение и транспортировка, имеет значительное влияние на результат лабораторной диагностики (3). Установление диагноза ИППП в Восточной Европе, включая Россию, во многих случаях основывается на проведении микроскопического исследования окрашенных мазков (4, 5, 6). Образцы, полученные врачами, проходящими обучение «прикроватной» («Bed side») диагностике, включающей микроскопию генитальных мазков в рамках российско-шведского проекта (7), сильно различались между собой по качеству (8, 9). Например, из 500 образцов, взятых из уретры у

мужчин, лишь в 350 содержались эпителиальные клетки слизистой уретры. Большинство образцов было взято с использованием ложечки Фолькмана, и в 65% случаев из них было отмечено, что образец нанесен на стекло чрезмерно толстым слоем. В 2/3 случаев при исследовании образцов, полученных из уретры у женщин, на стекле не было найдено материала из уретры (8). Удивительно, что врачи, не нашедшие материала из уретры на своих стеклах, никогда ранее не получали вопросов по этому поводу из лаборатории, в которую отправляли свои образцы. Можно предположить, что при отсутствии клеток на стекле лаборатория просто выдавала отрицательный ответ.

Общепринято, что диагноз цервицита у женщин устанавливается при наличии выделений из цервикального канала шейки матки при осмотре в зеркалах и обнаружении более 10 лейкоцитов (ПЯЛ) в одном поле зрения при проведении микроскопического исследования с использованием светового микроскопа (увеличение в 1000 раз). Для постановки диагноза цервицита недостаточно только наличия выделений из цервикального канала шейки матки или только увеличения числа лейкоцитов в мазках (10). Тем не менее для 25% врачей, участвовавших в курсах, наличие только одного из этих признаков было достаточным для назначения лечения по поводу цервицита. Более того, в 30% случаев пациентам был поставлен диагноз цервицита на основании исследования неправильно взятых образцов, т.е. вместо цервикальных проводилась оценка вагинальных образцов.

Транспортировка

В ряде случаев в диагностическую лабораторию для сдачи анализов направляется пациент, а не проба. Это может быть одним из факторов, приводящих к «снижению» количества случаев гонореи (11). Транспортировка образцов сыворотки крови, предназначенных для серологической диагностики сифилиса, хорошо разработана, тогда как транспортировка образцов при обследовании на гонорею и хламидийную инфекции не организована вовсе.

Диагностика инфекции, вызываемой *Trichomonas vaginalis*, в первую очередь основана на микроскопическом исследовании окрашенных мазков, полученных со слизистых оболочек урогенитального тракта (6), которое проводится сотрудниками лабораторий. В результате низкого качества красителей или оборудования (т.е. микроскопов) делается заключение о наличии так называемых «атипичных» трихомонад (маленьких по размеру и без жгутика) (8). В Санкт-Петербурге и Ленинградской области, а также в Эстонии и Литве обнаружение «атипичных» трихомонад стало закономерным. Обнаружение «атипичных» форм трихомонад часто сопровождается назначением «особого лечения» (12). Этот феномен тем не менее не известен в странах Западной Европы.

Когда культуральная диагностика невозможна, микроскопическое исследование препаратов, приготовленных по методу «раздавленной» или «висячей» капли, является традиционным методом диагностики *T. vaginalis* (13). Так как подвижность трихомонады со временем уменьшается, микроскопическое исследование для выявления *T. vaginalis* должно быть проведено в наиболее короткий срок после взятия материала. Если бы исследование на *T. vaginalis* было проведено в кабинете врача, это позволило бы избежать различных температурных колебаний, возможных во время транспортировки. Являясь чувствительными к температурным условиям, трихомонады могут погибнуть. Следовательно, при микроскопическом исследовании в лаборатории препаратов, приготовленных по методу «раздавленной» или «висячей» капли, они часто не могут быть охарактеризованы как трихомонады.

Всего лишь очень небольшое количество лабораторий проводят культуральную диагностику гонореи. При попытке расширить использование культуральной диагностики, даже при использовании специальных транспортных сред, гонококки часто погибают, следовательно, не выявляются.

Микроскопия в кабинете врача. Более 30 рабочих мест получили поддержку, и как минимум по 1 рабочему месту было создано в каждом из 19 районов Ленинградской области (9). Во Всеволожском и Выборгском районах Ленинградской области большинство гинекологов, венерологов, урологов и врачей общей практики прошли обучение по использованию микроскопии в кабинете врача

в своей повседневной практике. В Санкт-Петербурге молодежные центры стали основными местами применения метода на практике (14). НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН стал учебным центром по микроскопии в кабинете врача. Оснащенный и прошедший подготовку учебный центр проводит 144-часовой курс обучения, после прохождения которого выдается удостоверение о повышении квалификации. Были подготовлены учебные материалы по микроскопии в кабинете врача (10, 15, 16, 17, 18).

Использование микроскопии в кабинете врача создало предпосылки для влияния врачей на качество своей работы. Пациенты дали положительную оценку микроскопии в кабинете врача. Однако в соответствии с существующими правовыми нормами врачи не могут поставить окончательный диагноз до получения результатов из лаборатории. Следовательно, все образцы в настоящее время отправляются в лабораторию для подтверждения. Тем не менее врачи, которые пользуются микроскопией (i), более тщательно следят за работой лаборатории, особенно в тех случаях, когда результаты лабораторного исследования не совпадают с их собственными результатами; (ii) лабораторные работники отметили, что улучшилось качество взятия материала; (iii) и формируется тесный контакт между врачами и лабораторными работниками, особенно в отношении непонятных и сложных случаев.

Регистрация образцов в лабораториях

Каждая лаборатория, получающая образцы материала из клинических учреждений, проводит их регистрацию до начала проведения лабораторных тестов. Во время нашего исследования (19) мы выяснили, что многие лаборатории не имеют единой системы сбора данных, а также стандартных протоколов для оформления результатов исследований. Более того, бланки лабораторных заключений не отвечают потребностям врачей.

Расходные материалы и среды

Сотрудники лабораторий, проводящие микроскопическое исследование, продельывают огромную работу. В большинстве лабораторий используются толстые, очень старые, поцарапанные стекла, которые обрабатывались и вновь использовались много раз. Все это делает работу очень сложной и снижает достоверность результатов. Качество обработки стекол может повлиять на качество окраски мазков (т.е. прикрепление микроорганизма к стеклу и изменение pH может привести в результате к неправильному окрашиванию).

Использование стеклянных пробирок для культуральной диагностики гонореи приводит к неравномерному распределению питательной среды, в результате образуется неравномерный по толщине слой среды в разных частях пробирки. Это, в свою

очередь, создает неоптимальные условия для роста микроорганизма (20).

Для получения культуры микроорганизма часто необходимо использовать специально адаптированную среду. Гонококки очень чувствительны к составу питательной среды. На среде, которая используется, могут расти и другие микроорганизмы, мешающие росту гонококков. Таким образом, для выделения гонококков необходимо использовать специальные добавки антибиотиков, подавляющие рост других бактерий (20). При проведении тестирования сред российского производства было признано, что эти среды с некоторыми оговорками могут быть использованы для выделения гонококков (19). Тем не менее не многие лаборатории осознали важность использования добавок с антибиотиками при выделении гонококков. Пересев гонококков для получения чистой культуры с целью проведения окончательной идентификации все еще остается проблемой.

Тест-системы и лабораторный контроль качества

Во всем мире каждый новый диагностический набор перед появлением на рынке должен проходить определенное тестирование для сравнения с международно принятым «золотым стандартом». Это правило тем не менее не применяется к большинству тест-систем, произведенных в России (и других восточноевропейских странах). Мы наблюдали различное качество тестов (21) и в случае использования разных производителей (22), и в случае использования различных наборов одного и того же производителя (19). Отсутствие системы контроля качества не дает возможности даже самым интересным исследованиям быть признанными на международном уровне. Более того, когда пациенты сдают анализы в различных лабораториях, они могут получить абсолютно разные результаты, что может в итоге привести к назначению неправильного лечения.

В настоящее время проводится несколько исследований с целью оценки тестов, основанных на методах амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), произведенных российскими компаниями (22). Это будет первой попыткой оценить качество диагностических наборов российского производства, используя международно принятые методы оценки, т.е. оценку в сравнении с западными тест-системами с подтвержденным качеством (23).

Контроля качества в большинстве клинично-микробиологических лабораторий нет. Существующая система контроля качества не соответствует международным стандартам. Контрольные исследования обычно проводятся тем же самым методом, это означает то, что контрольный результат, вероятнее всего, будет соответствовать рекомендациям производителя, но от начала и до конца качество проведения исследования будет оставаться неизвестным.

Внешний контроль качества в России сталкивается с той же проблемой, что и в остальных странах Восточной Европы. На настоящий момент в России нет учреждения, которое предоставляет необходимые контрольные образцы и оценивает качество проведения диагностических тестов, используя международно признанные методы. Вместе с тем в России есть такие организации, как Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт (ЦНИКВИ) и Федеральная система внешней оценки контроля качества (ФСВОК). Эти учреждения проводят работу по организации контроля качества, хотя на данный момент попытки создания эффективной системы внешнего контроля качества с их стороны не увенчались успехом.

Необходимость создания референс-лаборатории

Оценка ситуации по состоянию лабораторной диагностики ИППП в г. Санкт-Петербурге и Ленинградской области позволила создать лабораторную сеть. Создание этой сети позволило специалистам обмениваться опытом и знаниями.

Городской КВД Санкт-Петербурга участвует в Федеральной программе по ИППП. Имея список лабораторий и зная, какие услуги они предоставляют, диспансер мог бы стать координационным центром, работа которого включала бы поиск практических решений для улучшения взятия материала и внедрения соответствующих технологий, алгоритмов и др.

В течение 10 лет проект тесно сотрудничал с лабораторией микробиологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, РАМН (руководитель проф. А.М. Савичева). За этот период персонал лаборатории проходил многократные обучения как за рубежом, так и у себя в лаборатории. В данной лаборатории проводились многочисленные исследования, такие как, например, популяционные исследования по распространению ИППП (17), сравнению и изучению качества тестов и тест-систем, применяемых для диагностики ИППП (23). В совместной научной работе принимали участие соискатели степеней кандидатов и докторов наук. Лаборатория имеет все необходимые предпосылки для того, чтобы стать референс-лабораторией и в сотрудничестве с лабораторией городского КВД г. Санкт-Петербурга, поднять уровень качества диагностики в данном регионе. Однако при обсуждении вопросов, касающихся референс-лабораторий, ощущается коммуникационный барьер между муниципальными и федеральными учреждениями.

Вопрос о необходимости создания в России центральной референс-лаборатории ставился многократно и на разных уровнях. Хотя термин «референс» часто путают с выражением «нормально функционирующая». Ясно, что для такой большой страны, как Россия, необходим референс-центр с развитой сетью региональных центров. Подобная систе-

ма в настоящее время разрабатывается в ЦНИКВИ в рамках Федеральной целевой программы по борьбе с распространением ИППП.

Российские микробиологические лаборатории получают огромную выгоду от введения системы контроля качества лабораторий. С этой позиции многообещающим является недавнее принятие международного стандарта ISO/FDIS 15189: «Медицинские лаборатории. Особые требования к качеству и компетентности» (ISO 15189:2003) Российской ассоциацией микробиологов (24).

Стандарты лабораторной диагностики ИППП

На сегодняшний день стандарты диагностики ИППП в России пока не утверждены. Во время проведенного нами исследования по оценке состояния лабораторной службы в Российской Федерации были выявлены пробелы в диагностике ИППП (6, 19). Такая же информация пришла к нам и из других стран Восточной Европы, что в 2006 г. привело к созданию Международной сети по проблемам в сфере сексуального и репродуктивного здоровья (25). Во время семинаров эксперты из восточно-европейских стран тесно работают с их западноевропейскими представителями референс-лабораторий. Целью этой работы была подготовка рекомендаций, адаптированных к специфике восточноевропейских стран, с последующим принятием и внедрением этих рекомендаций в лабораторную практику каждой отдельной страны, включая Россию.

Ведение пациентов

Обычно обязанностью врача является определение перечня тех инфекций, на которые должен быть обследован пациент. Так как большинство категорий пациентов в настоящее время самостоятельно оплачивают обследование и лечение, то именно они оказывают большое влияние на принятие решения о том, какие исследования будут проведены. Даже в случаях, когда пациенты принадлежат к одной категории, им могут быть предложены различные исследования в зависимости от того, обратились ли они в частное или государственное медицинское учреждение (26). Лечащий доктор информирует пациента об имеющихся методах диагностики и определяет тот метод, который в данном случае наилучшим образом подойдет пациенту или пациентке. Часто в государственных учреждениях врач старается сэкономить средства больницы, тогда как в частных клиниках, наоборот, предлагают самые передовые технологии. Наше анкетирование показало, что большинство врачей не были осведомлены о качестве тестов, используемых в конкретной лаборатории.

Пациенты часто обследуются одновременно на несколько инфекций, таких как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*,

Mycoplasma hominis, *Mycoplasma genitalium*, *Herpes simplex virus*, *Candida spp.*, *Trichomonas vaginalis*, и *Gardnerella vaginalis*. Обнаружение нескольких инфекций ведет к использованию «комплексной терапии», включающей в себя несколько антибиотиков и иммуномодуляторов (27). Обнаружение лишь одной из вышеперечисленных инфекций уже является достаточным для обследования и лечения полового партнера. Можно только представить себе все «варианты», возможные при разных комбинациях ложноположительных и ложноотрицательных результатов исследований в случае, если пациент обследовался в нескольких лабораториях с разным уровнем качества диагностики.

Несмотря на наличие международных рекомендаций, в России существует несколько разных схем лечения, зачастую многокомпонентных, дорогих и не подтвержденных доказательными методами.

Выводы

Исходя из опыта, полученного во время работы в российско-шведском проекте, и с целью повышения качества диагностики и ведения пациентов с ИППП, нам представлялось бы необходимым выполнение следующих рекомендаций:

- (а) постепенное внедрение в клинических лабораториях, в т.ч. занимающихся диагностикой ИППП, надлежащей лабораторной практики (GLP), основанной на утверждении системы контроля качества через аккредитацию лабораторий. Это, в свою очередь, потребует от лабораторий оптимизации и стандартизации процедур по диагностике ИППП;
- (б) изучение состояния лабораторной службы России и создание лабораторной (референс) сети. Это стало бы большим преимуществом как для стандартизации исследований, так и для создания платформы для обмена опытом, навыками, стандартными материалами. Такая сеть также послужила бы основанием для создания системы контроля качества;
- (в) необходимо ужесточить требования к вновь выпускаемым и уже имеющимся тест-системам и проводить их сравнение с международными тест-системами, что будет способствовать улучшению качества диагностики ИППП;
- (г) с нашей точки зрения, для повышения качества преаналитического этапа исследования необходимо, чтобы в обучение и последипломное образование врачей (например, в системе МАПО) было включено обучение проведению микроскопии генитальных мазков практическими врачами. Это позволило бы врачам улучшить качество взятия материалов и тем же самым повысило бы качество лабораторных исследований;
- (д) необходимо создание стандартных операционных процедур (СОП) и введение в систему последипломного образования обучения этим про-

цедурам, что стало бы первым шагом на пути к стандартизации не только лабораторной диагностики ИППП, но и ведения пациентов;

- (е) необходимо установить четкие, основанные на взаимном уважении и высокой компетентности отношения между лабораторией и лечащим врачом, что положительно повлияет на качество работы и врача, и лаборатории.

Литература

- Lewis DA, Latif AS, Ndova F. WHO global strategy for the prevention and control for sexually transmitted infections: time for action. *Sex Transm Infect.* 2007, 83(7): 508–9.
- WHO. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. Overview and estimates. Geneva: WHO, 2001.
- Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem.* 1997, 43: 1348–51.
- Naaber P, Uuskula A, Naaber J, Poder A, Hjelm E, Hallen A, Unemo M, Domeika M. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections in Estonia in 2001–2002: shortcomings with impact on diagnostic quality and surveillance. *Sex Transm Dis.* 2005 Dec; 32(12): 759–64.
- Vagoras A, Butylkina R, Juseviciute V, Hallen A, Unemo M, Domeika M. Diagnosis of non-viral sexually transmitted infections in Lithuania and international recommendations. *Euro Surveill.* 2006 Jul; 11(7): 161–4.
- Domeika M, Litvinenko I, Smirnova T, Gaivaronskaya O, Savicheva A, Sokolovsky E, Ballard RC, Unemo M. Survey of the Laboratory Diagnosis of Non-Viral Sexually Transmitted Infections in St Petersburg, Russia (in manuscript, 2007).
- Domeika M. Summarized report on the Russian-Swedish projects «Improvement of the prevention and control of STIs in Leningrad Oblast», 1998–2001; 2002–2005 and «Improvement of the prevention and control of STIs in St Petersburg», 2002–2005. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2004, vol LIII (Suppl), 62–75 (Ru; available at: <http://www.medsci.uu.se/klinbakt/stigup/Interesting%20from%20conferences/04%2005%2022-23%20St%20Pet%20Conf/St%20pet%20rus.pdf>).
- Воробьева Н.Е., Савичева А.М., Вагорас А., Соколовский Е. В., Галлен А., Домейка М. Использование метода микроскопии урогенитальных мазков с целью оптимизации диагностики инфекций, передаваемых половым путем. Материалы международной конференции, 31 мая 2007, С.-Петербург. Охрана репродуктивного здоровья в рамках реализации национального проекта «Здоровье». *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007, Т. LVI, с. 64–69.
- Антоненко М.М., Казарова Г.В., Кульченко Г.А., Филатова З.В., Яскеляйнен Т.Д. Опыт применения метода прямой микроскопии на приеме врача акушера-гинеколога женской консультации родильного дома г. Выборга Ленинградской области. Материалы международной конференции, 31 мая 2007, С.-Петербург. Охрана репродуктивного здоровья в рамках реализации национального проекта «Здоровье». *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007, Т. LVI, с. 69–72.
- Савичева А.М., Соколовский Е. В., Домейка М. Микроскопия генитальных мазков. С.-Петербург, Н-Л, 2007, 72 с.
- Смирнова Т.С., Гайворонская О.В., Гульцева Н.Ю., Малькова Л.М. Эпидемиологическая ситуация по инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП) в Санкт-Петербурге за 2006 год. Материалы международной конференции, 31 мая 2007, С.-Петербург. Охрана репродуктивного здоровья в рамках реализации национального проекта «Здоровье». *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007, Т. LVI, с. 18–20.
- Gavrusev A., Polescuk N., Strockij A. Clinical manifestations and treatment of infections, caused by flagella-free trichomonas. *Current questions of Dermato-venereology and Dermato-cosmetology. Materials of the Vth Congress of the Belorussian Dermatovenereologists.* «Doctor Design», Minsk, 2006, 166–9.
- Mabey D, Ackers J, Adu-Sarkodie Y. Trichomonas vaginalis infection. *Sex Transm Infect.* 2006 Dec; 82 Suppl 4: iv, 26–7.
- Савичева А.М., Соколовский Е. В., Домейка М., Смирнова Т.С., Павлова Н., Беляева Т. Руководство для врачей: ИППП. Методологические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных ИППП. С.-Петербург, Н-Л, 2002, 112 с.
- Савичева А.М., Соколовский Е. В., Домейка М. Краткое руководство по микроскопической диагностике ИППП, «Фолиант», 2004, С.-Пб., 128 с.
- Vagoras A., Savicheva A., Hallen A, Domeika M. Basics of the microscopy of the genital smears, «Kata studio», Lithuania, Kaunas, 2001, 42 p.
- Махиненко И.О., Соколовский Е.В., Савичева А.М., Гриненко Г.В., Провоторхова Н.В., Домейка М. Обзор исследований по распространенности и факторам риска инфекций урогенитального тракта, проведенных в рамках российско-шведского проекта «Улучшение контроля и профилактики инфекций, передаваемых половым путем». Материалы международной конференции, 31 мая 2007, С.-Петербург. Охрана репродуктивного здоровья в рамках реализации национального проекта «Здоровье». *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007, Т. LVI, с. 14–18.
- Бенькович А.С., Соколовский Е.В., Махиненко И.О., Савичева А.М., Шипицына Е.В., Домейка М. Оценка знаний о путях передачи, средствах защиты и профилактики ИППП/ВИЧ среди посетителей молодежных консультаций г. Санкт-Петербурга. Материалы международной конференции, 31 мая 2007, С.-Петербург. Охрана репродуктивного здоровья в рамках реализации национального проекта «Здоровье». *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007, Т. LVI, с. 40–43.
- М. Унемо, А. Савичева, О. Будилова, Е. Соколовский, М. Ларссон, М. Домейка. Лабораторная диагностика гонореи в Санкт-Петербурге, Россия: анализ количественных проб, оценка методов диагностики, рекомендации по оптимизации. Материалы международной конференции, 31 мая 2007, С.-Петербург. Охрана репродуктивного здоровья в рамках реализации национального проекта «Здоровье». *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007, Т. LVI, с. 26–32.
- Savicheva A., Sokolovsky E., Frigo N., Pripitnevich T., Brilene T., Dek J., Ballard R., Ison C., Halln A., Domeika M., Unemo M. Guidelines for laboratory diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* in East-European countries. Part 2: culture, non-culture methods, determination of antibiotic resistance, and quality assurance. *Acta Medica Lituania*, 2007, Vol 4, No 2 (in press).
- Shalepo K., Savitcheva A., Shipitsyna E., Unemo M., Domeika M. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* in Russia — in-house PCR assays may be effective but overall optimization and quality assurance are urgently needed. *APMIS.* 2006; 114 (7–8): 500–7.
- Шипицына Е.В., Шалепо К.В., Савичева А.М., Домейка М. Научные исследования по оптимизации методов лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем. Материалы международной конференции, 31 мая 2007, С.-Петербург. Охрана репродуктивного здоровья в рамках реализации национального проекта «Здоровье». *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007, Т. LVI, с. 32–36.
- Савичева А.М. Лабораторная диагностика репродуктивно значимых инфекций: проблемы и пути решения. Материалы международной конференции, 31 мая 2007, С.-Петербург. Охрана репродуктивного здоровья в рамках реализации национального проекта «Здоровье». *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007, Т. LVI, с. 59–62.

24. Эмануэль В.Л. Принципы обеспечения качества лабораторной диагностики. Материалы международной конференции, 31 мая 2007, С.-Петербург. Охрана репродуктивного здоровья в рамках реализации национального проекта «Здоровье». Журнал акушерства и женских болезней. 2007, Т. LVI, с. 24–26.
25. Доступно на: www.stigup.se.
26. Savicheva A., Sokolovskiy E., Smirnova T., Rybina E., Novikiv B., Domeika M., Hallen A. Inventory of the STI Management Strategies used by Dermato-Venereologists and Gynecologists in St. Petersburg, Russia// International Society for Sexually Transm. Dis. Research Congress, July 27–30, 2003, Ottawa, Canada. — Abstr. 0222. — p. 7.
27. Евсюкова И.И. Роль инфекций, передаваемых половым путём, в патологии новорожденных и детей раннего возраста. Материалы международной конференции, 31 мая 2007, С.-Петербург. Охрана репродуктивного здоровья в рамках реализации национального проекта «Здоровье». Журнал акушерства и женских болезней. 2007, Т. LVI, с. 53–55.

Мнение редакции

Редакция журнала «Вестник дерматологии и венерологии» обращает внимание читателей, что статья М. Домейка обобщает результаты работы регионального российско-шведского проекта «Улучшение контроля и профилактики ИППП», проведенного в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

Предлагаемая автором дополнительная подготовка врачей клинических специальностей по лабораторной диагностике в объеме 144 часов недостаточна для проведения лабораторных исследований, поэтому метод «микроскопии в кабинете врача» не может быть внедрен в практику лечебных учреждений Российской Федерации.

В соответствии с Приказом № 112н от 11 марта 2008 г. Минздравсоцразвития России «О номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации» подготовка врача клинической лабораторной диагностики осуществляется через обучение в ординатуре или через профессиональную переподготовку.



Фото 1. Болезнь Дарье.



Фото 2-3. Склеромикседема.



Фото 4–6. Болезнь Дарье.

ВЛИЯНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ (АКТИВИРОВАННЫЙ ПИРИТИОН ЦИНКА (СКИН-КАП)) НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

КУБАНОВ А.А., ПЕТРОВСКИЙ Ф.И.

Influence of an effective therapy (activated pyrrithione Zinc (skin-cap)) on the life quality of psoriatic patients

KUBANOV A.A., PETROVSKIY F.I.

ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росмедтехнологий», г. Москва

В рамках рандомизированного, плацебо контролируемого исследования было изучено влияние активированного пиритиона цинка (ПЦ) на качество жизни пациентов с легким и среднетяжелым папулезно-бляшечным псориазом. В исследование были включены 60 больных со значениями индекса PGA 2–3 балла и индекса PASI ≤ 10 баллов, площадью поражения $\leq 10\%$ поверхности тела. Продолжительность двойного слепого периода составила 3 недели. Изучались: качество жизни (вопросник DLQI) и отношение пациентов к препарату. К окончанию двойного слепого периода значения вопросника DLQI составили 5,63 балла (95% ДИ 4,029–7,221) и 7,95 балла (95% ДИ 5,690–10,210) в группах ПЦ и плацебо ($p = 0,048$) соответственно. Большинство больных охарактеризовали свое отношение к ПЦ как позитивное (95%) и указали на простоту его применения (98%), 78% пациентов отметили, что лечение псориаза при применении ПЦ проще и лучше в сравнении с другими препаратами, которые использовались ими до участия в исследовании. Таким образом, применение активированного ПЦ при легком и среднетяжелом папулезно-бляшечном псориазе характеризуется выраженным улучшением качества жизни и позитивным отношением больных как к препарату, так и терапии заболевания в целом.

Ключевые слова: псориаз, активированный пиритион цинка.

The impact of activated zinc pyrithione (AZP) topical therapy on quality of life in mild-to-moderate plaque type psoriasis was studied in randomized placebo-controlled trial. Sixty patients with PGA score of 2 or 3, PASI score ≤ 10 , body surface area involved (BSA) $\leq 10\%$ were included in the 3 weeks double blind period. Dermatology life quality index (DLQI) and patients' perceptions of treatment were evaluated. At the end of the double blind period DLQI fell down to 5.63 (95% CI 4.029–7.221) vs 7.95 (95% CI 5.690–10.210) in AZP and placebo groups respectively ($p = 0.048$). Most of the patients showed positive perception of AZP (95%) and noted the simplicity of its use (98%). 78% of patients noted that therapy of psoriasis with AZP is easier and better compared to drugs they used before the study. Therefore, AZP topical therapy in mild-to-moderate plaque type psoriasis is characterized by improvement of quality of life and very high patients' perception.

Keywords: Psoriasis, activated zinc pyrithione.

Псориаз является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний кожи [1]. Его распространенность оценивается примерно в 2% в популяции [1]. Псориаз может начинаться в любом возрасте, как у новорожденных, так и пожилых [2]. Несмотря на то что это заболевание не влияет на продолжительность жизни, однако оказывает существенное негативное влияние на ее качество [2, 3]. Псориаз формирует у пациентов чувство собственной неполноценности; у значительной части больных отмечаются депрессия и суицидальные идеи [2, 3]. В целом псориаз характеризуется худшим качеством жизни в сравнении с такими тяжелыми и жизнеугрожающими заболеваниями, как онкологические и диабет [3].

В последние несколько десятилетий были достигнуты значительные успехи в терапии псориаза, тем не менее подавляющее (78%!) большинство пациен-

тов не удовлетворены получаемым лечением [4]. Это связано с тем, что наиболее эффективные методы отличаются высокой стоимостью и плохой переносимостью, а малоэффективные подходы не приносят желаемого облегчения. Таким образом, поиск новых подходов к наружной терапии псориаза, которые бы отличались высокой эффективностью и приемлемой переносимостью при потенциальной возможности безопасного длительного применения, является актуальной задачей, решение которой позволит значительно улучшить качество жизни пациентов. В последние несколько десятилетий для местного лечения псориаза был предложен ряд препаратов, включая Скин-кап (активированный пиритион цинка), препарат, отличающийся хорошим профилем безопасности и широким спектром фармакодинамических эффектов [5]. Целью настоящего исследования было оценить влияние активированного пиритиона цинка на качество жизни и удовлетворенность лечением у пациентов с легким и среднетяжелым папулезно-бляшечным псориазом.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели в 2007 г. под общим руководством академика Кубановой А.А. было проведено двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование эффективности местного применения активированного цинк пиритиона при легком и среднетяжелом папулезно-бляшечном псориазе (исследование «Антрацит»). В исследовании приняли участие 10 центров (фамилии исследователей приведены в алфавитном порядке): профессор Абдрахманов Р.М. (Казань), профессор Иванов О.Л. (Москва), профессор Кунгуров Н.В. (Екатеринбург), профессор Короткий Н.Г. (Москва), канд. мед. наук Надгериева О.В. (Москва), профессор Новиков А.И. (Омск), профессор Орлов Е.В. (Самара), профессор Перламутров Ю.Н. (Москва), профессор Самцов А.В. (Санкт-Петербург), академик Скрипкин Ю.К. (Москва).

Исследование состояло из трех периодов (см. рис. 1). Первый период — двойное слепое, плацебо контролируемое исследование в параллельных группах продолжительностью 3 недели (далее по тексту — двойной слепой период):

- активированный цинк пиритион 0,2 % (Скин-кап) аэрозоль 2 раза в день в течение 21 ± 3 дня (далее по тексту — группа активной терапии или группа активированного ПЦ);
- плацебо-контроль (основа Скин-кап) аэрозоль 2 раза в день в течение 21 ± 3 дня (далее по тексту — группа плацебо).

Пациенты рандомизировались в двойной слепой период исследования в группы плацебо и активной терапии в соотношении 1/2.

Второй период — открытое исследование в параллельных группах продолжительностью 2 недели; в течение открытого периода пациенты обеих групп получали активированный цинк пиритион 0,2% (Скин-кап) аэрозоль 2 раза в день в течение 14 ± 2 дня (далее по тексту — открытый период).

Третий период — период последующего наблюдения с продолжительностью 1 неделя, в течение которого пациенты получали терапию по усмотрению врача-исследователя.

Вводный период и период скрининга не были предусмотрены.

На визите 2 (через 1 неделю от начала двойного слепого периода) врач должен был оценить течение псориаза. При ухудшении течения заболевания и отсутствии положительной динамики с момента первого визита 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 исследовании были рандомизированы 60 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с диагнозом легкого и среднетяжелого течения папулезно-бляшечного псориаза, значениями индекса PGA 2–3 балла и индекса PASI ≤ 10 баллов, площадью поражения $\leq 10\%$ поверхности тела. До рандомизации, а также в течение двойного слепого периода пациенты не должны были применять топические кортикостероиды (за исключением мометазона между визитами 2 и 3), системные кортикостероиды, препараты дегтя, антралин, лечебные шампуни, включая шампуни от

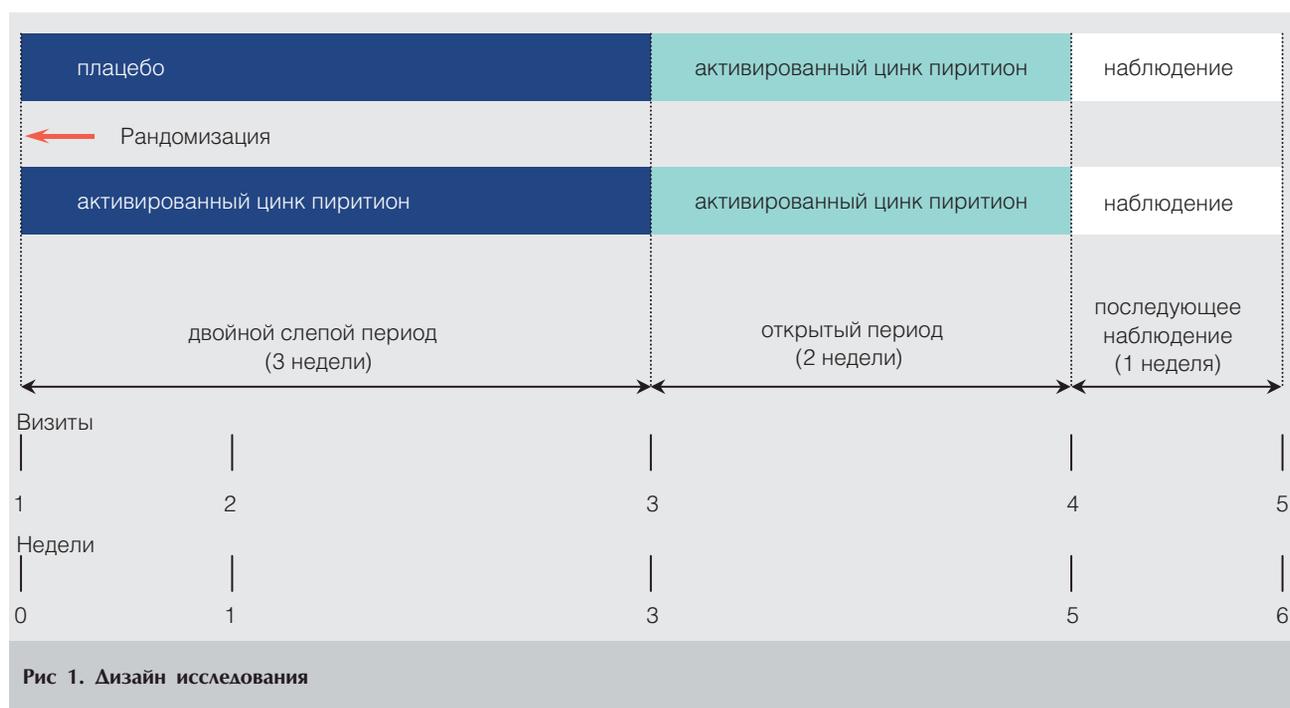


Рис 1. Дизайн исследования

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика изучавшихся групп

Показатель	Активированный ПЦ (n = 40)		Плацебо (n = 20)		P
	Среднее	СКО	Среднее	СКО	
Мужчины, %	53%		60%		0,783
Возраст, лет	41,18	11,50	39,50	14,39	0,712
Индекс PASI	4,80	2,32	5,61	2,96	0,293
Площадь поражения, %	5,30	3,00	5,84	3,14	0,587
Качество жизни по вопроснику DLQI	9,93	6,62	11,20	5,39	0,410

перхоти, препараты салициловой кислоты, иммуносупрессанты, ПУВА терапию.

В исследование не включались больные с псориатическим артритом, псориазом ладоней, стоп, ногтей, пустулезным псориазом.

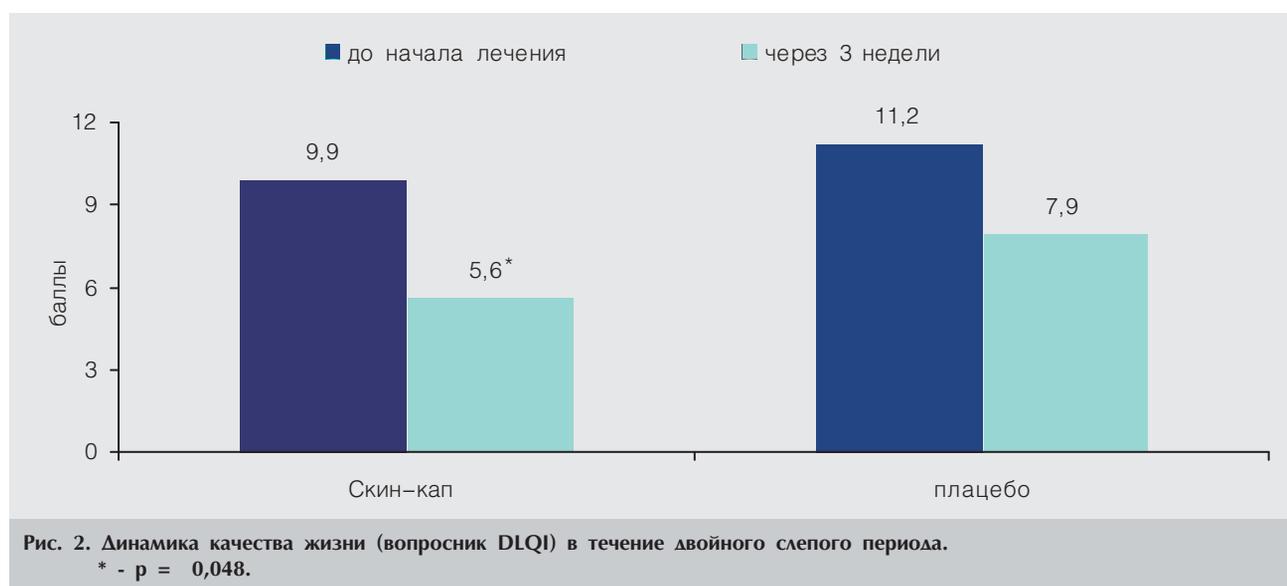
В настоящей статье представлены результаты оценки качества жизни («Вопросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями», DLQI использовался с любезного разрешения проф. Finlay A.Y.) и удовлетворенности получаемым лечением. Дополнительно рассчитывались домены вопросника DLQI: «Симптомы и ощущения», «Повседневная активность», «Состояние кожи», «Работа и школа», «Личные взаимосвязи» и «Терапия», отражающие влияние заболевания на соответствующие составляющие качества жизни [6].

Результаты изучения индексов тяжести течения псориаза PGA, PASI, площади поражения, потребности в применении топического кортикостероида, а также нежелательных явлений опубликованы ранее [7].

Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica for Windows 6.0. (StatSoft, США). Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот. При приведении клинической характеристики пациентов количественные данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения, при сравнении средних — в виде среднего арифметического и 95% доверительного интервала. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 60 пациентов с легким и среднетяжелым папулезно-бляшечным псориазом: 40 — в группу активированного пиритиона цинка и 20 — в группу плацебо. В начале исследования пациенты обеих групп имели схожую клиническую и половозрастную характеристику, без достоверных различий в каком-либо из изучавшихся показателей (табл. 1).



Через три недели (в течение двойного слепого периода исследования) в группе получавших активный препарат индекс DLQI снизился на 43% от исходного, а у использовавших плацебо — на 29%; абсолютные значения составили 5,63 (95% ДИ 4,029–7,221) и 7,95 балла (95% ДИ 5,690–10,210) соответственно ($p = 0,048$, рис. 2). 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 пиритиона цинка было 80%.

Также оказалось, что терапия активированным пиритионом цинка в течение 5 недель сопровождается дальнейшим улучшением отдельных доменов; наибольшие изменения отмечены в разделах «состояние кожи», «работа и школа», «личные взаимосвя-

зи», значения которых снизились до 10% и менее, что свидетельствует о практически полном отсутствии влияния заболевания на эти составляющие качества жизни (рис. 3).

Большинство пациентов охарактеризовали свое отношение к препарату (по окончании открытого периода исследования) как позитивное (95% больных ответили, что препарат им «очень нравится» или «нравится»), указали на простоту его применения (98% пациентов ответили, что применять препарат просто) (рис. 4). Особого внимания заслуживает тот факт, что 78% больных отметили, что лечение псориаза при применении активированного пиритиона цинка проще и лучше (или «значительно проще и лучше») в сравнении с другими препаратами, которые использовались ими до участия в исследовании. Различий в долях пациентов, так или иначе охарактеризовавших свое отношение

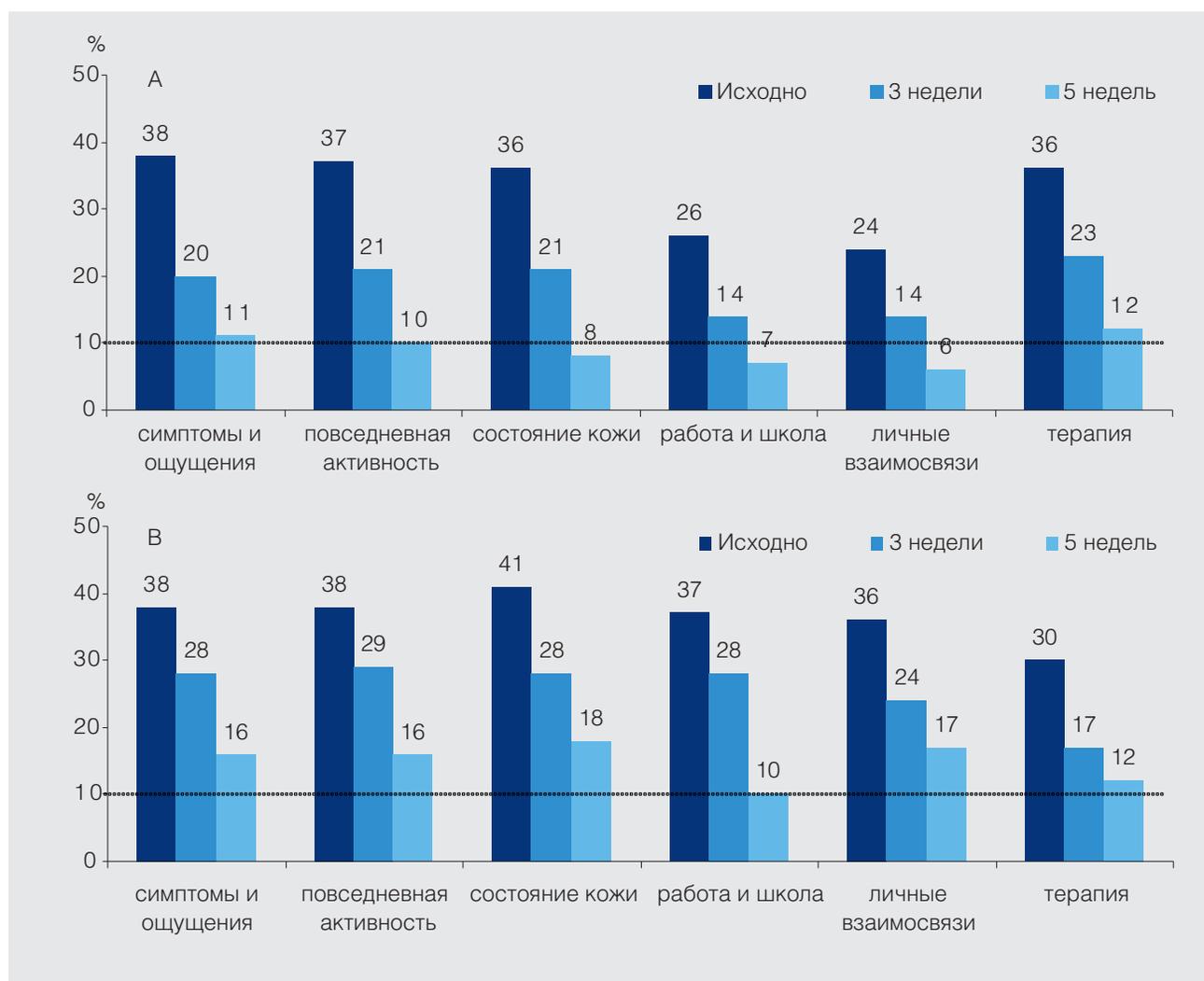


Рис. 3. Изменения в отдельных доменах вопросника DLQI в ходе исследования. А — группа получавших активированный пиритион цинка; В — группа плацебо.

к препарату, между изучавшимися группами установлено не было.

Обсуждение

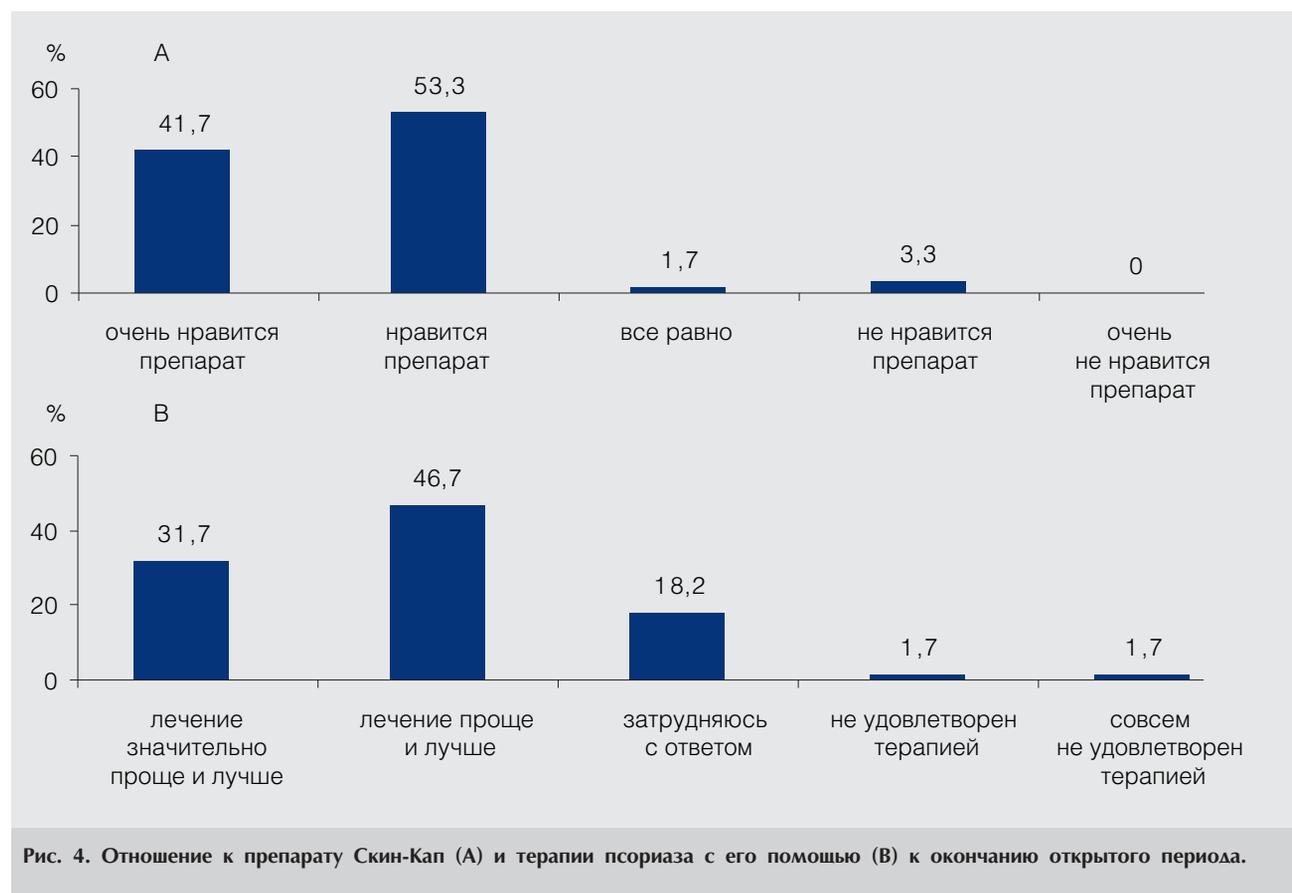
Данное исследование является первым, в котором в рамках двойного слепого периода было показано положительное влияние терапии активированным пириционом цинка на качество жизни и удовлетворенность используемым средством при легком — среднетяжелом папулезно-бляшечном псориазе. Применение этого препарата сопровождалось значительным снижением влияния заболевания на такие важнейшие домены, как «состояние кожи», «работа и школа», «личные взаимосвязи».

Хотя качество жизни традиционно расценивается как суррогатный показатель эффективности, его улучшение при псориазе должно рассматриваться как одна из основных целей терапии [3]. В исследовании «Антрацит» было установлено, что препарат Скин-кап значительно превосходил плацебо в отношении влияния на качество жизни. К окончанию исследования снижение показателя DLQI до 5 баллов и менее (свидетельствует о нормальном или близком к нормальному качестве жизни) было зарегистрировано у 80% пациентов, использовавших активный препарат. Таким образом, у большинства пациентов через 5 недель терапии

симптомы заболевания были минимальными. Это подтверждает и динамика клинических показателей (опубликовано ранее): к окончанию двойного слепого периода 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 [7]. Рассматривая результаты исследования «Антрацит», стоит учитывать, что 30% пациентов в группе плацебо в течение двойного слепого периода использовали мометазон (против 5% в группе активной терапии).

Анализ динамики отдельных доменов вопросника DLQI также свидетельствует о том, что Скин-кап эффективно воздействует на наиболее важные его составляющие, связанные с влиянием заболевания на отношения с друзьями и родственниками, сексуальную активность, а также профессиональную деятельность и учебу.

Известно, что лишь незначительное количество больных псориазом удовлетворены терапией, которую они получают [4]. Причин для этого достаточно много; среди наиболее актуальных — стероидофобия и относительно небольшая эффективность нестероидных препаратов для наружного применения. Вместе с тем терапия, отвечающая ожиданиям больных (безопасная и эффективная), может



значительно улучшить соблюдение пациентом врачебных рекомендаций, а также будет способствовать установлению партнерских взаимоотношений и сотрудничества между доктором и пациентом, а это является обязательным условием успешного лечения всех хронических заболеваний. Как было показано в проведенном исследовании, по завершении лечебного периода подавляющее большинство пациентов были удовлетворены терапией и охарактеризовали свое отношение к препарату Скин-кап как «очень нравится» или «нравится». Это очень важные особенности активированного пиритиона цинка, определяющиеся не только эффективностью препарата, но также простотой его применения и отсутствием во многом оправданного беспокойства, связанного с побочными эффектами топических кортикостероидов.

Значительным преимуществом препарата Скин-кап является очень хороший профиль безопасности [5]. Отличная переносимость препарата нашла подтверждение и в проведенном исследовании. Было зарегистрировано крайне незначительное количество нежелательных явлений, что еще раз подтверждает безопасность активированного пиритиона цинка при местном применении (опубликовано ранее) [7].

Таким образом, применение активированного пиритиона цинка при легком — среднетяжелом течении папулезно-бляшечного псориаза, помимо высокой клинической эффективности, отличается выраженным улучшением качества жизни, а также положительным отношением больных к терапии. Совокупность свойств препарата Скин-Кап делает его оптимальным средством наружного лечения этого заболевания, отвечающим самым актуальным ожиданиям врачей и пациентов.

Литература

1. Lebwohl M. Psoriasis. Lancet. 2003. Vol. 361. p. 1197-1204.
2. Langley R.G.B, Krueger G.G., Griffiths C.E.M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. 2005. Vol. 64. p. 18–23.
3. Rapp S.R., Feldman S.R., Exum M.L. et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999. Vol. 41. p. 401–407.
4. Krueger G., Koo J., Lebwohl M. et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Arch Dermatol. 2001. Vol. 137. p. 280–284.
5. Скрипкин Ю.К., Петровский Ф.И., Феденко Е.С. и др. Активированный пиритион цинка («Скин-кап»). Механизмы действия. Клиническое применение. Российский аллергологический журнал. 2007. № 3. с. 70–75.
6. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Dermatology. 1994. Vol. 19. p. 210–216.
7. 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.

Поступила в редакцию 19.02.2008.

ЛИНИЯ ПРЕПАРАТОВ
для наружной терапии

СКИН-КАП

крем • аэрозоль • шампунь

ПРОБЛЕМЫ С КОЖЕЙ?
ВАМ БОЛЬШЕ НЕЧЕГО
СКРЫВАТЬ!

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П№012231/01, П№012231/02, П№012231/03

НЕГОРМОНАЛЬНОЕ СРЕДСТВО
с тройным активным эффектом
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОЗОВ

проблема

- псориаз
- атопический дерматит, экзема
- себорея, себорейный дерматит

эффект

- противовоспалительный
- антибактериальный
- противогрибковый

отпускается
БЕЗ РЕЦЕПТА

аэрозоль и крем СКИН-КАП
разрешены к применению
детям с 1 года

Производитель: «Хеминова Интернасьональ С.А.», Испания
Генеральный представитель в РФ: ООО «Инвар», www.invar.ru
WWW.SKIN-KAP.RU

ВУЛЬГАРНАЯ ПУЗЫРЧАТКА, СПРОВОЦИРОВАННАЯ ЯТРОГЕННЫМИ ФАКТОРАМИ

ЧИСТЯКОВА И.А., МУГАДОВА Р.Д., ДВОРОВАЯ Ю.Г.

Pemphigus vulgaris provoked with iatrogenic factors

CHISTYAKOVA I.A., MUGADOVA R.D., DVOROVAYA YU.G.

ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росмедтехнологий», г. Москва

Представлено наблюдение больной 53 лет, которой не был своевременно установлен диагноз вульгарной пузырчатки, несмотря на типичные проявления на коже и слизистых оболочках полости рта и носа. Пациентке была назначена лучевая терапия, произведено оперативное удаление некоторых элементов, что привело к резкому обострению и появлению множественных пузырей на коже и слизистых оболочках.

There is presented supervision of a female patient of 52 years old. The diagnosis of pemphigus vulgaris was not determined opportunely in spite of the presence of typical manifestations in skin and tunica mucosa of mouth and nose. Radiotherapy was prescribed to the patient and some elements were ablated. These manipulations resulted in acute exacerbation and onset of multiple vesicles on skin and mucosae.

Этиология истинной пузырчатки до настоящего времени не установлена. В её патогенезе признана ведущая роль аутоиммунных процессов. Провоцирующими факторами возникновения болезни могут быть инсоляция, лучевая терапия в тех случаях, когда поражение принималось за опухолевый процесс.

Нами наблюдалась больная, работавшая операционной сестрой, у которой впервые пузыри возникли на лице, передней поверхности груди после того, как она включала бактерицидную лампу. Другая пациентка получала лучевую терапию, как предполагалось, по поводу бластоматозного процесса, проявляющегося в виде пузырей и эрозий полости рта и губ. После нескольких облучений процесс прогрессировал и многочисленные пузыри появились на коже груди.

В последнее время наблюдали женщину, у которой проявления болезни возникли вследствие ошибочной диагностики и нерационально проведенного лечения высыпаний на лице и груди.

Больная А. 53 лет, жительница Смоленска, находилась на стационарном лечении в ГУ ЦНИКВИ с 02.10.2006 по 31.10.2006 г.

Жалобы при поступлении на высыпания на коже и слизистых полости рта, носа.

Больна с декабря 2005 г. (в течение 11 мес.). Первые высыпания были локализованы на коже лица и слизистой носа. Вначале появилось покраснение на кончике носа, а вскоре корочка. Одновременно больная отметила появление кровяных корок на

слизистой носа. После механических травм образовывались новые геморрагические корочки на кончике носа, размер и количество которых постоянно увеличивались. Лечилась самостоятельно, без эффекта. Затем подобные элементы стали возникать на коже груди, носили экссудативный характер, быстро покрывались корочкой.

Впервые обратилась к дерматологу по месту жительства в марте 2006 г., где был поставлен диагноз эпителиома лица и груди; диагноз не был подтвержден какими-либо лабораторными исследованиями. В апреле того же года была направлена на лечение в онкологический стационар Смоленска, где была проведена операция по поводу множественных базалиом лица и сириномы области груди, далее присоединена близкофокусная рентгенотерапия на область носа. Суммарная очаговая доза (СОД) облучения составила 60 гр. Сразу после облучения стали появляться пузыри на лице, слизистой оболочке полости рта и носа. С апреля по июнь лечилась у стоматолога, который трактовал имеющиеся изменения как состояние после рентгенотерапии. В июне поступила на стационарное лечение в дерматологическое отделение железнодорожной больницы с диагнозом пемфигоид.

Проводилось лечение преднизолоном 180 мг (16 таблеток), получала аспаркам, альмагель, флуконазол, амитриптилин, ранитидин, ципрофлоксацин, наружно примочки с 0,5% раствором хлоргексидина, олазол. Наступило улучшение, однако полного регресса пузырных элементов не произошло. В сентябре 2006 г. вновь обратилась в кожно-венерологический диспансер, где установили диагноз пемфигоид как

паранеопластический процесс на фоне базалиомы. При повторном лечении преднизолоном в дозе 80 мг количество пузырей уменьшилось.

Для дальнейшего лечения направлена в наш институт.

Из анамнеза жизни известно, что в 1991 г. была оперирована по поводу кисты яичника. В остальном здорова.

Локальный статус при поступлении: процесс распространенный, с локализацией на лице (нос, левая щека), верхней части туловища. Основной морфологический элемент — вялые пузыри, без склонности к группировке. Некоторые пузыри имеют мутное или гнойное содержимое. Феномен Никольского положительный вокруг пузыря и на видимо здоровой коже. Имеются многочисленные фигурные эрозии ярко-красной и синюшно-розовой окраски, многие покрыты серозным экссудатом, геморрагическими рыхлыми корками. На слизистой полости рта (верхнее небо, щеки, под языком) имеются болезненные эрозии ярко-красного цвета, на нижней губе слева обрывки покрышки пузыря.

Данные обследования: акантолитические клетки в отпечатках со дна эрозий обнаружены.

Гистологическое исследование кожи: эпидермис неравномерной толщины, незначительный гиперкератоз, спонгиоз, внутриэпидермально расположен пузырь, заполненный единичными акантолитическими клетками, очаговая вакуольная дистрофия клеток. Дерма отечна, периваскулярно и в зоне пузыря расположены скудные лимфоцитарные инфильтраты с примесью единичных эозинофилов и нейтрофилов. Заключение: вульгарная пузырчатка.

Иммуноморфологический анализ (с участка видимо здоровой). Фиксация иммуноглобулина класса G +++ в межклеточной склеивающей субстанции шиповатого слоя. Иммуноглобулин A не выявлен. С3 + компонент комплемента определяется в зоне базальной мембраны и в гиалиновых тельцах дермы.

Заключение: результат анализа свидетельствует в пользу пузырчатки (аутоиммунной).

Консультация терапевта: патологии не выявлено.

Консультация гинеколога: патологии не выявлено.

Консультация отоларинголога: хронический ринофарингит, гипотонусная дисфония. Признаков пузырчатки не выявлено.

На основании клинических, цитологических, иммуноморфологических и гистологических данных установлен диагноз вульгарная пузырчатка с поражением кожи и слизистых оболочек полости рта и носа.

Проводилась терапия: дипроспан 1 мл внутримышечно № 1, преднизолон 80 мг (16 таблеток), затем метипред 60 мг (15 таблеток), метотрексат 30 мг внутримышечно № 3, ретаболил 50 мг внутримышечно № 1, цифран 500 мг 2 раза в день № 8 в связи с присоединившейся вторичной инфекцией; панангин 1 таблетка 3 раза в день, кальций-Д3-никомед 200 мг, альмагель по 1 чайной ложке 3 раза в день, капотен 0,25 г 1 раз в день. Наружно применялись: раствор перманганата калия, жидкость Каstellяни, олазол на эрозии кожи, раствор хлоргексидина, ромазулан для обработки полости рта.

Лечение переносила хорошо. После начала терапии кортикостероидами наступило улучшение — быстрая эпителизация эрозий на коже и в полости рта, отсутствие появления свежих пузырей. На месте имевшихся пузырей остались участки гиперпигментации.

История болезни этой пациентки свидетельствует об отсутствии у курировавших её врачей опыта в диагностике пузырных дерматозов. Не проведён алгоритм обследования, без достаточных оснований и не по показаниям произведено оперативное и лучевое лечение.

Поступила в редакцию 11.12.2006.

РОАККУТАН В ТЕРАПИИ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ: НОВАЯ СХЕМА НИЗКИХ ДОЗ

ЛЬВОВ А.Н., КИРИЛЮК А.В.

Roaccutane in therapy of acne: the new low dose therapeutic regimen

L'VOVA A.N., KIRILUC A.V.

Кафедра кожных и венерических болезней лечебного факультета Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова

На основании анализа литературы и собственного опыта обсуждаются предпосылки и перспективы применения системного изотретиноина (роаккутана) по схемам низких доз в терапии различных форм угревой болезни и ассоциированных с ней состояний. Новая методика позволяет не только минимизировать возможные побочные эффекты и расширить терапевтические показания, но и существенно удешевить проводимую терапию.

Ключевые слова: роаккутан, угревая болезнь, схема низких доз.

Backgrounds and outlooks for use of systemic isotretinoin (roaccutane) in low dose regimen of therapy of different forms of acne and of associated conditions are discussed on the basis of literature analysis and proper experience. The new method allows not only minimizing possible side effects and broadening therapeutic indications but essentially reducing the cost of conducted therapy.

Key words: roaccutane, acne, low dose therapeutic regimen.

Около 25 лет назад в мировой научной литературе появились первые сообщения о возможности перорального применения изотретиноина (13-цис-ретиноевой кислоты — *роаккутана*, Ф. Хоффманн ля Рош, Швейцария) для лечения тяжелых форм угревой болезни. Терапевтический триумф данной методики при сложных воспалительных и склерозирующих формах акне, других дерматозах (например, розацеа) подтверждался многочисленным, постоянно увеличивающимся из года в год числом солидных публикаций, что с позиций доказательной медицины позволило не только достоверно оценить клиническую эффективность препарата, но и объективизировать переносимость, а также составить спектр показаний и противопоказаний.

Каковы же на настоящее время прочно сложившиеся принципы системной терапии акне роаккутаном и каковы возможные пути модификации хорошо известных схем? Прежде чем ответить на этот вопрос, обратимся к уникальным циторегуляторным и фармакокинетическим свойствам препарата, позволяющим, в соответствии с современными показаниями и индивидуальной ситуацией, в большинстве случаев сразу рассматривать его в качестве препарата первой линии для инициального лечения акне. Многочисленными исследованиями установлено, что роаккутан, взаимодействуя со специфическими ядерными (ретиноидными) рецепторами, влияет на процессы дифференцировки клеток сальных желез, что приводит к выраженному уменьшению их размеров и подавлению их активности. Равным образом, замедляя

размножение эпителиальных клеток, роаккутан тормозит образование роговой пробки, что в совокупности с эксфолиативными и комедонолитическими свойствами препарата препятствует закупорке сально-волосяного фолликула. Благодаря резкому снижению экскреции кожного сала лишённые питания бактерии (*P. acnes*) также значительно уменьшают показатели своей колонизации — так роаккутан оказывает косвенное антибактериальное действие. Кроме того, доказана прямая противовоспалительная активность роаккутана. Таким образом, роаккутан в той или иной степени направленно воздействует на все звенья патогенеза угревой болезни [4, 12]. Роаккутан позволяет лечить все группы больных, хотя у женщин детородного возраста из-за тератогенного действия препарата необходимо строго соблюдать установленные меры предосторожности.

В стандартных дозировках* роаккутан назначают для лечения средних и тяжелых форм акне, ре-

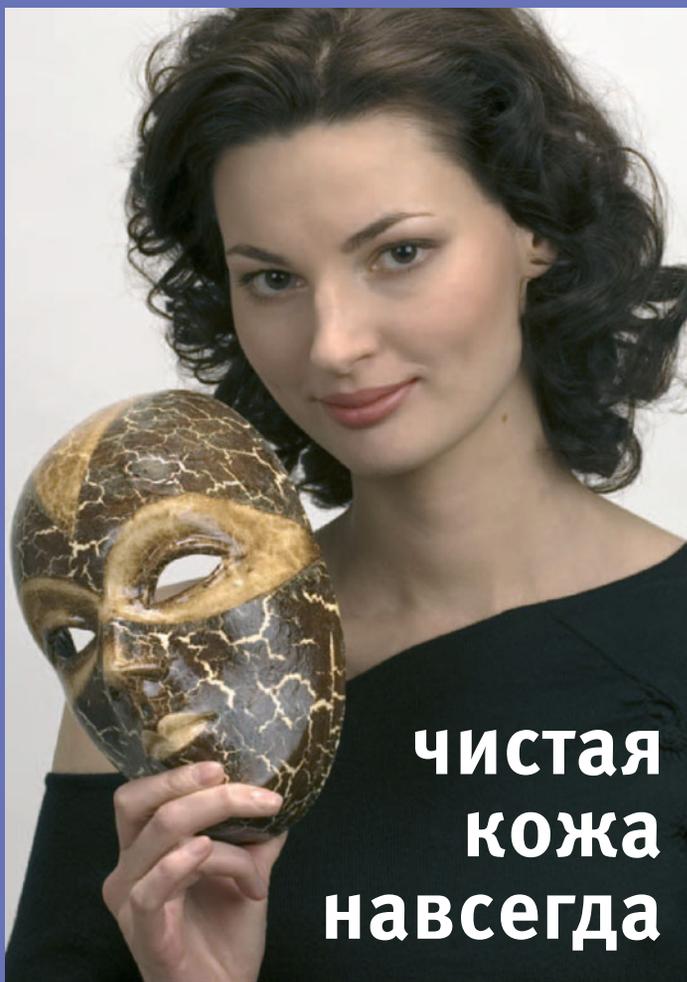
* Лечение обычно начинают с дозировки 0,5 мг/кг в день. Как показывает наш опыт, оптимальной первоначальной дозой является несколько большая доза — 0,75 мг/кг. Она обеспечивает более быстрый терапевтический эффект при минимальном побочном действии. Коррекция дозы производится обычно через 3–5 недель после начала терапии в зависимости от эффекта и переносимости препарата. После достижения стойкого положительного терапевтического эффекта суточная доза может быть адаптирована до поддерживающей (0,1–0,3 мг/кг). Длительность лечения изотретиноином составляет, как правило, не менее 4 месяцев, а обычно — 6–8 месяцев (кумулятивная доза при этом может составлять 100–150 мг/кг массы тела больного).

цидивизирующих, и/или устойчивых к традиционной терапии, и/или склонных к заживлению с образованием рубцов акне, а также при нетипичных формах. В настоящее время обсуждается назначение роаккутана и при более легких формах акне, если они сопровождаются выраженными психоэмоциональными нарушениями и социальной дезадаптацией, поскольку польза от энергичного и эффективного лечения хронического поражения кожи в виде повышения качества жизни больных может значительно превышать возможный риск.

В последнее время, в связи с расширением показаний к применению роаккутана, в зарубежной научно-практической литературе активно обсуждается вопрос о так называемой методике низкодозированного и ультранизкодозированного применения препарата. Следует отметить, при стандартном режиме дозирования низкие дозы препарата (0,1–0,3 мг/кг, либо 10 мг в сутки) применялись на завершающих этапах лечения, при этом фармакокинетические свойства препарата (период полувыведения в среднем 30 часов) позволяли применять

его как ежедневно, так и по интермиттирующей схеме, т. е. через день. Как показывает и зарубежный, и наш собственный опыт, применение роаккутана инициально с низких доз возможно при целом ряде состояний, включающих выраженную себорею, ассоциированную с нетяжелыми акне, заболевания из группы декарвирующих фолликулитов, эксфолиированные угри, а также угревая болезнь различной степени тяжести при условии психологического настроя пациентов на лечение системными ретиноидами.

Многие дерматологи и косметологи во всем мире применяют на практике низкие дозы роаккутана, однако достоверных клинических исследований, построенных на принципе доказательности в медицине, практически не проводилось. Принципиально в назначении низких доз при так называемой проблемной коже за рубежом выделяются следующие четыре подхода [2, 4, 9, 10, 12]: 1) назначение роаккутана в дозе 10 мг в сутки независимо от массы тела на протяжении приблизительно 4 недель; затем 10 мг каждые 5 дней в неделю; затем 10 мг каждые



**ЧИСТАЯ
КОЖА
НАВСЕГДА**

www.acne.ru

Роаккутан®
изотретиноин

чистая кожа без прыщей и угрей



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)

107031, Москва, Трубная площадь, дом 2

Тел.: +7 (495) 229-29-99

Факс: +7 (495) 229-79-99

www.roche.ru

На правах рекламы



Фото 1. Угревая болезнь (СТА II) до лечения.



Фото 2. Значительное клиническое улучшение после 3 месяцев применения роаккутана по схеме низких доз.

3 дня в неделю; затем 10 мг каждые 2 дня в неделю; затем 10 мг один раз в неделю, при этом ступенчатая коррекция дозы осуществляется ежемесячно; 2) 5 мг в сутки независимо от массы тела длительно; 3) 2,5 мг в сутки независимо от массы тела длительно; 4) 2,5 мг в сутки дважды в неделю длительно. Из всех предложенных схем нам представляется наиболее обоснованной первая методика применения низкодозированного роаккутана, разрабатываемая и апробируемая на практике с 1991 по 2004 г. G. Plewig и сотрудниками [9, 10]. По их данным, в одно из исследований были включены 28 пациентов с угревой болезнью III и IV степени тяжести, которые получали низкие дозы изотретиноина в стандартной дозе 0,5 мг/кг ежедневно в течение 6 месяцев. Во втором исследовании пациенты получали ультранизкие дозы изотретиноина от 10 до 5 мг в день, а также 2,5 мг 2 р./нед. в течение 6 месяцев. В первой группе подтвердилась эффективность проводимой терапии: сократилось число элементов сыпи, как показатель терапевтической эффективности редуцировалось количество фолликулярных филаментов, снизился уровень колонизации *P. acne*, уменьшилась экскреция себиума. Во втором исследовании эффектив-

ность также отмечалась по основным клиническим параметрам, уменьшился уровень себореи и количество *P. acne*. Таким образом, полученные данные продемонстрировали эффективность низких доз изотретиноина для лечения себореи, персистирующих акне**, равно как и в качестве поддерживающей терапии для пациентов с тяжелыми формами акне, пролеченных более высокими дозами, а также для лечения пациентов с различными гиперплазиями сальных желез [10]. На своем опыте мы также констатировали хороший эффект от ее применения у больных со среднетяжелыми акне (фото 1, 2). При этом так называемая кумулятивная доза при ис-

** Проф. G. Plewig также считает перспективным лечение тяжелых, конглобатных форм угревой болезни низкими дозами изотретиноина: первые 7–14 дней применяются пероральные кортикостероиды 1 мг/кг массы тела, затем в течение 7–10 дней — антибиотиками из группы макролидов, в последующем, после уменьшения острого воспалительного процесса, назначается лечение изотретиноином в дозе от 0,2 до 0,4 мг/кг массы тела. Эта схема позволяет добиться более быстрого клинического эффекта, чем при монотерапии изотретиноином [10].



Фото 3. Экскориированные акне до лечения. Число самодеструктивных элементов существенно превалирует над высыпаниями акне.



Фото 4. Та же больная после 3,5 месяца терапии низкими дозами роаккутана в комбинации с психотропными препаратами.

пользовании низкодозированных схем роаккутана может составлять 15, 7,5 и даже 1 мг/кг массы тела, что изменяет представление о необходимости расчета ее как значимого ориентира клинической эффективности терапии роаккутаном. Мы полностью разделяем выдвигаемый этим авторитетным автором постулат о факультативности, а в определенных случаях и фиктивности расчета кумулятивной дозы в клинической практике.

Комбинированная терапия низкими дозами изотретиноина в сочетании с другими системными или наружными препаратами для лечения акне также представляется весьма заманчивым предметом для внимания дерматологов. Группой исследователей [7] была проведена оценка эффективности лечения пациентов с акне низкими дозами изотретиноина в сочетании с ципротерон ацетатом. 27 пациенток были пролечены в течение 12 недель 0,05 мг/кг/день изотретиноина (10 пациентов) или 50 мг/день ципротерон ацетата (8 пациентов), или двумя препаратами одновременно в тех же дозах (9 пациентов). Проведенное исследование показало, что клиническая эффективность во всех группах была примерно сравнимой, однако повышение уровня триглицеридов, вызываемое изотретиноином, встречалось существенно реже на фоне сопутствующей терапии антиандрогенным препаратом.

Перспективным направлением является применение низких доз роаккутана у пациентов с поздней персистирующей формой акне. В исследовании, проведенном профессором R. Marks [6], была подтверждена эффективность лечения пациентов с поздней формой акне в возрасте 30–60 лет низкими дозами изотретиноина в дозе 0,25 мг/кг в день в течение 6 месяцев. На фоне проводимой терапии пациенты отметили регресс проявлений акне, стойкую ремиссию в течение 36 мес. по окончании лечения и очень хорошую переносимость проводимой терапии. В ходе

работы также была отмечена эффективность применения низких доз изотретиноина у группы пациентов с торпидными акне, в сравнении с использованием наружных форм ретиноидов и бензилпероксида. Применение изотретиноина в стандартном режиме вызывало достоверно большее число побочных эффектов (сухость кожи, хейлиты, изменение биохимических параметров), что явилось одной из причин прерывания терапии изотретиноином у некоторых пациентов из данной группы [6].

Одним из ключевых при применении низких доз роаккутана остается вопрос, насколько долго в безопасном режиме можно проводить подобную терапию? Длительное использование системных ретиноидов в стандартных или высоких дозах может приводить к изменениям биохимических маркеров костной ткани и токсическим эффектам на костную ткань (раннее закрытие зон роста). В отношении низкодозированного режима эта точка зрения была опровергнута. Trifir G., Norbiato G. исследовали соотношение маркеров различных типов коллагена, а также экскреторные показатели резорбции костной ткани у 10 молодых людей 17–19 лет, получавших лечение низкими и средними дозами роаккутана [11]. На фоне хорошего клинического эффекта отмечалось влияние изотретиноина на коллаген I типа кожи, при этом не было выявлено каких-либо изменений в биохимических показателях, отражающих состояние костей. Учитывая этот факт, в качестве гипотезы можно предположить, что лечение пациентов с угревой болезнью низкими дозами изотретиноина на протяжении длительного периода времени может способствовать не только редукции воспалительных элементов акне, но и значительной коррекции рубцовых изменений (постакне).

Несомненный интерес вызывает применение низких доз роаккутана при психосоматизированных формах акне, кожный процесс при которых

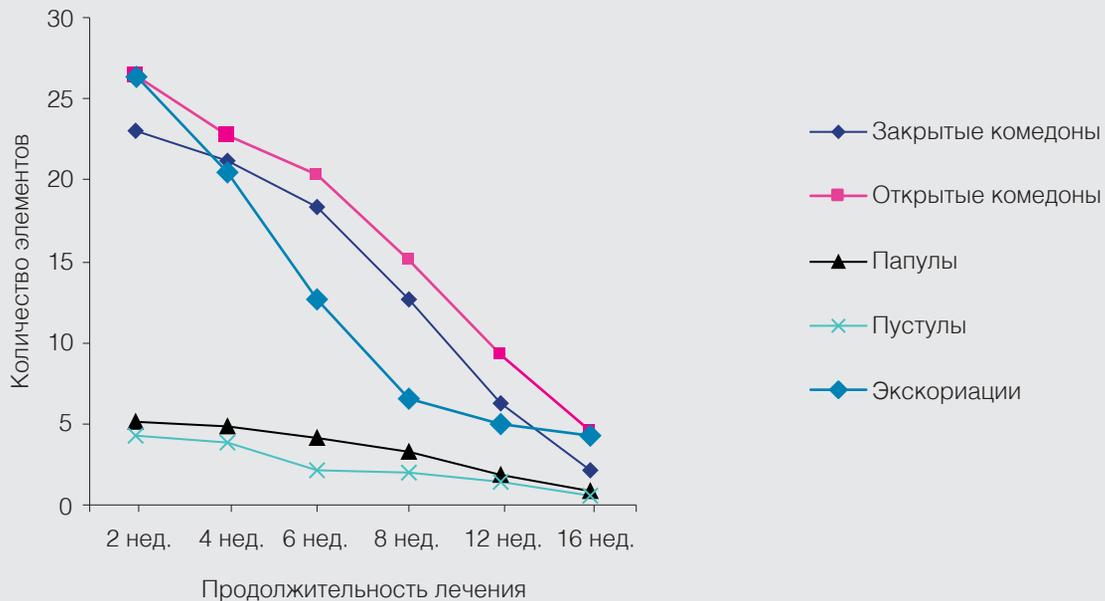


Рис. 1. Динамика дерматологических симптомов эксориированных угрей в процессе комбинированной терапии низкими дозами роаккутана и психотропными препаратами.



Фото 5. Стертая форма подрывающего фолликулита Гоффмана (декальвирующий фолликулит) в сочетании с вульгарными угрями – потенциальный ориентир для применения низких доз роаккутана.

не всегда коррелирует с выраженностью психических расстройств. Так, в исследовании Ng С.Н., Schweitzer I. (2003) при подтвержденной ассоциации расстройств депрессивного спектра и различных по тяжести акне была отмечена динамика на фоне лечения низкими дозами роаккутана не только со стороны кожного процесса, но и психопатологической симптоматики [8].

В этом контексте мы также можем сослаться на приоритетные собственные данные по включению в терапевтический комплекс при эксориированных акне низких доз системного изотретиноина [1,5]. У всех больных эксориированными угрями, развивавшимися в рамках психопатологического симптомокомплекса сверхценной ипохондрии красоты ($n=28$, 25 женщин, 3 мужчин, средний возраст $25,1 \pm 2,3$ лет), в кожном статусе явления самодеструкций превалировали над проявлениями вульгарных угрей. Первым этапом мы назначали лечение с применением психотропных препаратов — атипичных антипсихотиков (рисперидон 2–4 мг/сут., оланзапин 2,5–10 мг/сут. и др., на протяжении 6–8 недель) и антидепрессантов (СИОЗС — флуоксетин 40 мг/сут, сертралин до 100 мг/сут. и др., 6–8 недель). В последующем назначали роаккутан в начальной дозе, достаточной для купирования минимальных проявлений акне, из расчета 0,3 мг/кг, в последующем снижали дозу до 0,15–0,1 мг/кг в сутки. После достижения стойкого клинического улучшения переходили на интермиттирующий прием 10 мг роаккутана через день. Продолжительность лечения составляла

4–6 мес. В процессе комбинированного лечения отмечалась положительная динамика в виде регресса комедонов, папул, пустул, явлений себореи. При отсутствии новых элементов акне, а также снижении психопатологической симптоматики уменьшилось и число самоэкстракций (рис. 1, фото 3, 4). Общая клиническая эффективность составила 78,2%.

Переносимость низких доз роаккутана была хорошей. Явления ретиноидного дерматита носили значительно менее выраженный характер по сравнению с лечением по стандартным схемам применения роаккутана. У всех пациентов на 2–3 день терапии развивались симптомы РД (особенно беспокойли явления хейлита, сухость и шелушение кожи лица), примерно у половины пациентов в течение 1–2 месяца терапии отмечалась умеренная сухость кожи кистей. Таким образом, изотретиноин при системном применении в низких дозах достаточен для купирования фоновых изменений кожи при экскорируемых угрях и, в комплексе с терапией нейролептиками, значительно повышает качество терапии заболевания.

Другой моделью для применения низкодозированного режима может служить дерматоз, относящийся в группу инверсных акне, — декальвирующий фолликулит волосистой кожи головы, рассматриваемый некоторыми авторами как стертый вариант абсцедирующего и подрывающего фолликулита и перифолликулита Гофмана (фото 5). Заболевание имеет схожий с акне патогенез, отличается крайне торпидным течением, устойчиво к системной антибиотикотерапии и наружным ретиноидам, в то же время процесс часто носит стертый, субклинический характер, в связи с чем назначение стандартных доз роаккутана неоправданно. Имеется лишь единичный опыт лечения этого состояния по рассматриваемой инновационной схеме.

В заключение следует отметить особо, что, несмотря на уменьшение побочных эффектов при низкодозированном приеме изотретиноина, его тератогенность и, как следствие, облигатность контрацепции на весь период лечения и месяц после него остаются неизменным фактом. При этом следует принимать во внимание, что удлинение периода приема препарата даже в низких дозах ведет к по-

вышению риска возникновения беременности, даже в условиях адекватной контрацепции [3].

Таким образом, использование низких и очень низких доз изотретиноина для лечения пациентов с различными формами угревой болезни является новым и перспективным методом. Такой подход не только минимизирует возможные побочные эффекты стандартно проводимой терапии и расширяет терапевтические возможности, но и существенно оптимизирует фармакоэкономические показатели в сторону удешевления лечения роаккутаном.

Литература

1. Львов А.Н., Самгин М.А. Экскорируемые угри: первый опыт лечения низкодозированным роаккутаном // Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — Москва, 7–11 апр. 2003; 252.
2. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. // *J Am Acad Dermatol.* 2006 Apr; 54(4): 644–6.
3. Benifla JL, Ville Y, Imbert MC, Frydman R, Thomas A, Pons JC. Fetal tissue dosages of retinoids. Experimental study concerning a case of isotretinoin (Roaccutan) administration and pregnancy. // *Fetal Diagn Ther.* 1995 May–Jun; 10(3): 189–91.
4. Dreno B, Daniel F, Allaert FA, Aube I. Acne: evolution of the clinical practice and therapeutic management of acne between 1996 and 2000. // *Eur J Dermatol.* 2003 Mar–Apr; 13(2): 166–70.
5. Lvov A.N., Samgin M.A. Low doses of systemic isotretinoin for acne excoorie: the first experience of treatment // *J EADV, Abstr. of the 12th Congress of the EADV, 15–15 Oct. 2003, Barcelona, Spain* — p. 168.
6. Marks R. Acne and its management beyond the age of 35 years. // *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5(6): 459–62.
7. Marsden JR, Laker MF, Ford GP, Shuster S. Effect of low dose cyproterone acetate on the response of acne to isotretinoin. // *Br J Dermatol.* 1984 Jun; 110(6): 697–702.
8. Ng CH, Schweitzer I The association between depression and isotretinoin use in acne. // *Aust N Z J Psychiatry.* 2003 Feb; 37(1): 78–84.
9. Plewig G, Hennes R, Maas B, Mack-Hennes A. Remission behavior following low-dose 13-cis-retinoic acid in papulopustular acne // *Z Hautkr.* 1986 Sep 1; 61(17): 1205–10.
10. Plewig G. Isotretinoin Therapie: Wann, was, wie? // In: *Fortschritte der praktischen Dermatologie und venerologie 2004* (Hrsg. G. Plewig, P. Kaudewitz, C.A. Sander) — Springer Berlin Heidelberg — 2005, p. 245–258.
11. Trifir G, Norbiato G. Type I collagen N-telopeptide variation in adolescents receiving oral isotretinoin for severe acne. // *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Jan; 15(1): 35–9.
12. Zouboulis CC. Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15 Suppl 3: 63–7.

Поступила в редакцию 20.02.2008.

СИНДРОМ СВИТА

ЗНАМЕНСКАЯ Л.Ф., ОСОКИНА Д.Е., БАВИЛОВ А.М.

Sweet-Syndrome

ZNAMENSKAYA L.F., OSOKINA D.E., VAVILOVA A.M.

ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росмедтехнологий», г. Москва

Сообщается о больном 62 лет, страдающем редким дерматозом — синдромом Свита. Диагноз подтвержден результатами клинических анализов крови и гистологическим исследованием биоптата пораженной кожи. Описаны сложности диагностики и лечения заболевания. Высказывается предположение о возможности развития острого фебрильного нейтрофильного дерматоза на фоне диссеминированного кандидозного поражения слизистых оболочек полости рта, языка, пищевода, возникшего после лучевой терапии по поводу рака гортани.

Ключевые слова: синдром Свита, нейтрофилия, клиника, преднизолон.

There is given a description of a patient (62 years old) suffering with rear dermatosis — Sweet-syndrome. The diagnosis was confirmed with the results of the clinical analyses of blood and during the histological examination of biopsy sample of the affected skin. The complications of diagnosis and treatment of the disease are discussed. The assumption about the probable development of the acute febrile neutrophilous dermatosis due to the disseminated candidal lesion of the oral mucosa, mucous membrane of tongue and oesophagus appeared after the radiotherapy with regard to larynx cancer.

Key words: Sweet-syndrome, neutrophilia, clinical picture, prednisolone.

Синдром Свита (син. острый фебрильный нейтрофильный дерматоз) — полиэтиологичное заболевание, преимущественно токсико-аллергического генеза, характеризующееся лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом и характерными кожными высыпаниями [1–3].

Заболевание впервые описано R.D. Sweet в 1964 г.

Синдром Свита чаще наблюдается у женщин в возрасте 30–60 лет.

Этиология до настоящего времени неизвестна. Чаще всего заболевание развивается под влиянием инфекций, особенно вирусных, под воздействием лекарственных препаратов, установлена связь с иерсиниозом. Примерно у 20% больных отмечается связь поражения кожи со злокачественным заболеванием системы кроветворения или другими злокачественными новообразованиями. В Женеве (Швейцария) в 1993 г. было выявлено 29 больных с синдромом Свита, из них 24 (84%) находились под наблюдением сотрудников дерматологического отделения университетского госпиталя. В 4 случаях синдром Свита развивался на фоне хронического заболевания (язвенный колит, полицитемия, лимфома и саркоидоз), в остальных случаях при длительном наблюдении сопутствующей патологии установлено не было. В ряде случаев синдром Свита развивается на фоне гистоплазмоза, доброкачественной моноклональной гаммапатии или после вакцинации.

Начало заболевания острое, возможен продро-

мальный период. За несколько недель до высыпаний у больных могут наблюдаться признаки острого респираторного заболевания, кишечной инфекции, ангины, гриппа. У некоторых пациентов кожные элементы развиваются на месте микротравм. Появлению элементов предшествуют ухудшение общего самочувствия, слабость, головная боль, ломота в суставах, боли в мышцах, повышение температуры тела до 39–40 °С, возможны явления конъюнктивита и эписклерита.

На лице, шее, в верхней части туловища и на конечностях появляются болезненные отечные узлы или папулы красновато-фиолетового цвета, которые, сливаясь между собой, образуют бляшки диаметром 3–5 см неправильных очертаний, с четкими границами. Элементы одиночные или множественные, располагаются беспорядочно и асимметрично. Вследствие сильного отека кожи высыпания могут напоминать везикулы или пузыри, плотные на ощупь, болезненные при пальпации. Могут отмечаться участки некроза эпидермиса, мокнущие эрозии и корки. В течение некоторого времени кожа в центре бляшек приобретает нормальный вид, и они становятся похожими на кольца или дуги. Без лечения состояние ухудшается в течение нескольких дней или недель, после чего высыпания начинают медленно регрессировать. Длительность заболевания варьирует от 3 до 9 нед. Рецидивы наблюдаются у половины больных, при этом элементы обычно возникают на тех же местах.

При обследовании: лейкоцитоз более 10 000/мм³ у 60% больных, повышение СОЭ, увеличение числа нейтрофилов, лимфопения, анемия, повышение содержания α_2 -глобулинов и С-реактивного белка. Сообщалось о выявлении у больных антинейтрофильных цитоплазматических антител. При гисто-

логическом исследовании наблюдается массивная полиморфно-клеточная инфильтрация дермы, выраженный отек эпидермиса и сосочкового слоя дермы, распад нейтрофилов с образованием «ядерной пыли», возможны нейтрофильные инфильтраты в подкожной клетчатке.

Диагноз устанавливается на основании клинической картины заболевания (лихорадка, типичные кожные проявления), подтвержденной результатами биопсии и наличием нейтрофильного лейкоцитоза.

Дифференциальная диагностика проводится со следующими дерматозами: многоформной экссудативной эритемой, узловатой эритемой, лекарственной эритемой, гангренозной пиодермией.

Препаратами выбора при синдроме Свита являются кортикостероиды. Однако применение системных стероидов при паранеопластической форме заболевания неэффективно. Иногда хорошие результаты отмечаются на фоне лечения дапсоном и йодидом калия. Антибиотики эффективны только в тех случаях, когда заболевание было спровоцировано иерсиниозом. Наружно назначают взбалтываемые взвеси или кремы с кортикостероидами.

В связи с тем, что синдром Свита относится к достаточно редким дерматозам, приводим собственное клиническое наблюдение.

Больной Н., 62 лет, поступил в отделение клинической дерматологии института с диагнозом токсидермии.

При поступлении пациент жаловался на болезненные высыпания на коже лица, шеи, спины, груди, рук, сопровождающиеся незначительным зудом, повышением температуры тела до 39 °С.

Причину заболевания больной ни с чем не связывал. Первые высыпания появились 9 дней назад на коже спины и сопровождались сильным зудом, в течение недели высыпания распространились на кожу лица, груди, верхних конечностей, температура тела поднималась до 39 °С. Пациент на несколько дней был госпитализирован в одну из московских дерматологических клиник, где проводилось лечение кортикостероидами по поводу токсидермии. Выписан с улучшением, но через день вновь стали появляться новые элементы, сопровождающиеся лихорадкой.

Объективно на момент поступления на кожу лица, шеи, спины, груди, верхних и нижних конечностей папулы плотной консистенции, с четкими границами, до 2,5 см в диаметре, багрово-красного цвета с плоской поверхностью, возвышающиеся над поверхностью кожи, при боковом освещении элементы напоминали пузыри (см. рис. 1 (а–д)).

При осмотре слизистых оболочек полости рта и языка отмечались творожистые налеты белого цвета. Подобные высыпания, со слов больного, отмечаются с 2001 г.

Из анамнеза известно, что в 2001 году у пациента был диагностирован рак гортани I стадии, по поводу чего он получал лучевую терапию. Из сопутствующи-

щих заболеваний: гипертоническая болезнь II ст.; атеросклеротический кардиосклероз; мерцательная аритмия, преходящая форма; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит; хроническая почечная недостаточность.

В клиническом анализе крови были характерные для дерматоза изменения: лейкоцитоз ($13,0 \cdot 10^9$ /л), абсолютный нейтрофилез (7,670 при норме $2,040\text{--}5,800 \cdot 10^9$ /л), относительное число нейтрофилов было в пределах нормы (68%).

При бактериологическом исследовании налетов со слизистой оболочки полости рта выделен обильный рост *Candida albicans*.

Для уточнения диагноза произведена биопсия с двух элементов с последующим гистологическим исследованием. Данные гистологического исследования были идентичными из разных очагов и не противоречили диагнозу синдрома Свита: эпидермис акантоцитически утолщен. Выраженный отек сосочковой дермы с образованием субэпидермальных щелей. Сосуды дермы расширены, резко полнокровны, периваскулярно обнаруживаются большие поля экстравазации эритроцитов. Вокруг сосудов плотные муфтообразные инфильтраты из лимфоцитов, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, гистиоцитов с примесью «ядерной пыли».

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

С учетом наличия бластоматозного процесса в анамнезе назначена консультация онколога для исключения рецидива опухоли и возможного метастазирования. Пациенту проведено обследование в ГУ Российский онкологический научный центр, где при УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатомегалия, при гастроскопии — грибковый эзофагит, острый геморрагический гастрит, послеязвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, поверхностный бульбит; при колоноскопии в области rectum обнаружен полип диаметром 0,4 см. Данных о наличии рецидива опухоли гортани не обнаружено.

С момента поступления пациенту была начата терапия преднизолоном 120 мг/сут. парентерально, учитывая сопутствующую соматическую патологию. На фоне лечения преднизолоном отмечалась положительная динамика в течении кожного процесса: новые элементы не появлялись, старые заметно уплотнились, болезненность и зуд кожи исчезли, эритема стала бледнее. Через 4 дня доза преднизолона была снижена до 90 мг/сут., а еще через 6 дней — до 60 мг/сут., после чего на коже лица, спины, кистей у пациента вновь стали появляться свежие папулезные высыпания ярко-розового цвета с плоской, местами конической поверхностью, диаметром до 5 мм, сопровождающиеся легким чувством зуда, жжения, болезненности при пальпации. Появилась отечность



а



б



в



г



д

Рис. 1 (а–д). Отечные папулы на различных участках кожного покрова до лечения.

в местах прежних элементов, температура тела повысилась до 38 °С. Суточная доза преднизолона была вновь увеличена до 90 мг/сут., а через несколько дней, в связи с увеличением количества новых эле-

ментов, до 100 мг/сут. На адекватной дозе препарата высыпания стали быстро регрессировать. Через 3 дня доза преднизолона была снижена до 75 мг/сут. (внутривенно), а через 8 дней до 50 мг/сут. (внутривенно), затем постепенно снижали дозу до 25 мг/сут. Больной выписан в состоянии полной клинической ремиссии с рекомендацией постепенно снижать дозу преднизолона до полной отмены.

Помимо лечения преднизолоном пациенту был назначен дифлюкан с учетом чувствительности *Candida albicans* к антимикотическим препаратам.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностики и лечения редкого дерматоза, особенности сопутствующей патологии. Возможно, у наблюдавшегося больного острый нейтрофильный фебрильный дерматоз развился на фоне диссеминированного кандидоза после лучевой терапии.

Литература.

1. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология, Москва, Практика. 1999: с. 406–407.
2. Degos R. Dermatology. Volume 1. 1981: 264в–264с.
3. Samuel L. Moschella, Harry J. Hurley. Dermatology. Volume 1. 1987: 486–487.

Поступила в редакцию 01.02.2006.

НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ЭКЗЕМЫ

БЕЛОУСОВА Т.А.

The external therapy of allergic dermatitis and eczema

BELOUSOVA T.A.

Кафедра кожных и венерических болезней лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова

Представлены современные сведения об иммунологических механизмах формирования АКД и экземы. Приведены результаты собственных исследований и данные литературы о высокой эффективности и безопасности метилпреднизолона ацепоната (Адвантана) в лечении этих дерматозов. Отмечено, что препарат оптимально подходит к применению в «чувствительных» зонах кожи: лице, шее, складках. Показано, что длительность ремиссии значительно повышалась при постепенном прекращении аппликаций стероида (через день, затем через 2–3 дня). Сочетание Адвантана с эмолянтами — средствами серии Дардиа: липокрем, липомолочко, липобальзам — существенно активизировало терапию и способствовало ускоренной реабилитации кожи.

Ключевые слова: АКД, экзема, наружная терапия, Адвантан, эмолянты, препараты серии Дардиа.

There are presented modern data about immunological mechanisms of the ACD and eczema formation. The results of own investigations and literary data concerning the high efficacy and safety of methylprednisolone aceponate (advantan) in therapy of these dermatoses are reported. It is noted that the medicine is optimally suitable for use in sensitive skin areas: face, neck, folds. It is shown that the duration of remission increased considerably at gradual discontinuation of steroid application (every other day, than in 2-3 days). The combination of advantan with emollients which are the preparations of Dardia line: lipocream, lipomilk, lipobalsam, which significantly activated the therapy and promoted the accelerated skin rehabilitation.

Key words: ACD, eczema, dermatic therapy, advantan, emollients, preparations of Dardia line.

Дерматиты и различные виды экзем являются одними из самых частых дерматозов на дерматологических приёмах. Эти заболевания встречаются во всех возрастных группах и оказывают глубокое негативное влияние на качество жизни пациентов. По данным различных эпидемиологических исследований, аллергическим контактным дерматитом (АКД) страдают 4–8% населения Земли. Больные экземой, для которой характерно длительное течение с частыми рецидивами, составляют 20–30% дерматологических пациентов. Среди всех случаев патологии кожи, по поводу которых больных направляют в дерматологический стационар, приблизительно 10% приходится на экзему (4, 8).

В развитии этих дерматозов ведущая роль принадлежит иммунной системе. Иммунологический ответ на определённый антиген, скорость его формирования и степень выраженности генетически детерминированы. Большую роль в развитии аллергических заболеваний играет степень реактивности иммунной системы. Пик заболеваемости АКД и экземой приходится на молодой и зрелый возраст (20–50 лет). Эти заболевания редко развиваются у пожилых людей, когда иммунная система подвергается возрастной инволюции. Тесную связь патологий обеспечивает

лежащий в их основе сходный иммунологический ответ — реакция гиперчувствительности замедленного типа, по классификации П. Джилл и Р. Кумбса относящаяся к IV типу аллергических реакций.

Аллергия — патологическая форма иммунной реактивности, в процессе которой происходит повреждение и гибель клеток и тканей организма. Ведущая роль в её формировании принадлежит сенсibilизированным Т-лимфоцитам и цитокинам-медиаторам межклеточного взаимодействия клеток, участвующим в сложной цепи иммунопатологических реакций, результатом которых является повреждение сосудов, клеток и стромы кожи. Структурно-функциональные повреждения кожи при аллергической реакции замедленного типа вызывает развитие выраженного воспаления. Острая фаза воспаления характеризуется вазомоторными реакциями, приводящими к нарушению микроциркуляции и повышению проницаемости стенок сосудов в виде отёка, покраснения кожи, везикуляции, мокнутия. Раздражение нервных рецепторов биогенными аминами (гистамином, пептидо-гликанами, протеиназами) обуславливают зуд, жжение и повышенную чувствительность кожи к различным внешним воздействиям (трению, мытью, метеофакторам) (2).

В настоящее время известно более 3000 веществ, способных участвовать в процессах сенсibilиза-

ции кожи, и с каждым годом их список расширяется (1, 4). Большинство аллергенов представляет собой низкомолекулярные соединения — гаптены (молекулярный вес менее 1 кДа), которые, будучи связанными с белками кожи, приобретают антигенные свойства. В настоящее время наиболее частыми причинами (до 85%) развития АҚД и экземы являются моющие, дезинфицирующие и косметические средства. Этими дерматозами преимущественно страдают женщины, которые контактируют с различными продуктами бытовой химии, а также активно используют декоративную косметику (тушь для ресниц, духи, косметические кремы, губную помаду, средства маскирующей косметики, лаки для ногтей, краски и лаки для волос, оттеночные шампуни). Аллергические реакции на ароматизаторы, которые входят в состав духов, кремов, моющих средств, шампуней и освежителей воздуха, по частоте выявления с помощью кожных аллергических проб занимают 2-е место после никеля (5).

В связи с расширением в настоящее время ассортимента косметических процедур за счёт инвазивных методов (мезотерапия, глубокие пилинги, контурная пластика, инъекции ботулотоксина) нарастает количество аллергических реакций на химические вещества, используемые в этих манипуляциях. Как правило, АҚД возникает не сразу, а через несколько процедур и сначала носит лёгкий характер (едва заметная гиперемия, шелушение и лёгкий зуд). Однако от процедуры к процедуре вследствие постоянной сенсибилизации эти явления усиливаются и после очередного вмешательства воспалительная реакция достигает своего апогея. Поэтому дерматокосметологам надо тщательно собирать аллергологический анамнез перед проведением очередной процедуры, а в ряде случаев направлять своих пациентов на аллерготестирование во избежание подобных осложнений.

Нередко причиной развития аллергических реакций является длительный контакт с металлическими предметами, в состав которых входят никель, хром и кобальт. Источником сенсибилизации являются металлические предметы, соприкасающиеся с кожей (часы, браслеты, украшения, пуговицы, пряжки, молнии, оправы для очков). Аллергия на никель встречается в 6 раз чаще у женщин в связи с тем, что они постоянно носят ювелирные украшения. Более экзотическим является поступление в организм ионов металлов при приготовлении пищи в металлической посуде из нержавеющей стали. Самыми распространёнными источниками хрома, вызывающими аллергический дерматит, являются цемент и обрабатываемая солями хрома в процессе изготовления кожаная обувь. При контакте с цементом у строительных рабочих аллергическая реакция развивается на кистях. Дерматит при ношении кожаной обуви чаще развивается на тыле стоп в виде симметричных высыпаний (1).

При АҚД и в большинстве случаев экземы аллергизация начинается в результате чрезкожного внедрения аллергена. Процесс сенсибилизации, составляющий у разных индивидуумов от 4–10 дней до 6 месяцев и даже 1–5 лет, не сопровождается клиническими симптомами и является латентной фазой иммунного воспаления кожи. Вслед за ним наступает стадия активных клинических проявлений, для которой характерны очаги не только на участках соприкосновения с аллергеном, но и за их пределами. Выраженность кожных проявлений как по интенсивности, так и по распространённости возрастает от рецидива к рецидиву. При этом количестве аллергена, провоцирующего воспаление, требуется всё меньше и меньше за счёт закрепления патологической реакции в иммунной памяти организма. Постепенно кожа больных АҚД и экземой становится чувствительной к неспецифическим



Рис. 1. Мужчина 36 лет. Аллергический дерматит кистей от резиновых перчаток до лечения.



Рис. 2. Через 2 недели применения крема Адвантан в сочетании с липомолочком Дардиа.

факторам: трению одеждой, бельём, обувью, мытьё с мочалкой, потоотделению, ношению одежды из шерсти и синтетики.

Наиболее часто поражаются открытые зоны, активно подвергающиеся воздействию экзогенных аллергенов. Интенсивность воспалительных явлений зависит от степени развившейся сенсibilизации к конкретному аллергену, частоты контактов с ним, а также особенностей строения кожи поражённых участков. Кожа ладоней и подошв, благодаря толстому роговому слою, редко бывает подвержена аллергическому дерматиту в отличие от тыла кистей и стоп. При дерматите от краски для волос кожа волосистой части головы, хотя и непосредственно соприкасается с ней, бывает поражена меньше, чем более тонкая и нежная кожа лба, век и шеи. При постоянной и хронической антигенной стимуляции и сопутствующих нарушениях в деятельности нервной, эндокринной, пищеварительной и иммунной систем моновалентная сенсibilизация может перейти в поливалентную, и кожный процесс трансформируется в хроническую экзему (4, 5).

Во всех случаях АКД и экземы актуален вопрос оказания быстрой помощи для подавления воспаления и препятствия бактериального инфицирования. Препаратами, оказывающими подобную помощь вне зависимости от этапа воспаления (элиминация медиаторов воспаления, обусловленная ими миграция клеток иммунного ответа в зону воспаления и последующая пролиферация), являются наружные глюкокортикоиды (НГКС). Начиная с 50-х годов прошлого века они стали активно применяться в лечении аллергических дерматозов и поистине революционизировали терапию этих заболеваний.

Значительным достижением фармакологических исследований явилось создание в конце 90-х годов прошедшего столетия 4-го поколения НГКС, у которых впервые удалось разорвать неизбежный

параллелизм у предшествующих поколений топических стероидов: высокую эффективность и неизбежно связанный с ней риск развития местных и системных побочных эффектов. Следующим шагом стала возможность обеспечить высокую активность молекулы глюкокортикоида без включения в неё атомов галогенов.

Одной из наиболее успешных фармакологических разработок, отвечающей всем современным требованиям, стал препарат метилпреднизолона ацепонат (МПА), торговое название Адвантан. Благодаря успешной модификации молекулы метилпреднизолона — включение в его структуру эфирных боковых цепей в положениях С17, С21 и введение дополнительной метильной группы в положение С6 — впервые удалось разорвать взаимосвязь между высокой эффективностью и выраженностью побочных действий, а также усилить липофильность препарата. Эти изменения в химической структуре привели к более быстрому проникновению препарата через эпидермис, созданию высокой концентрации в очаге воспаления и оптимальному времени связывания со стероидными рецепторами, что обеспечило быстрый терапевтический эффект. Высокая активность стероида (препарат относится к классу сильных стероидов по Европейской классификации) была достигнута при сокращении кратности нанесения препарата до 1 раза в сутки. Все эти достоинства привели к снижению риска местных побочных действий и повысили фармакоэкономические критерии и комплаентность лечения дерматитов и экземы.

Оптимальному соотношению эффективности и безопасности МПА способствуют не только особенности его химической структуры, но и продуманная фармакокинетика препарата. МПА на поверхности кожи мало активен. Являясь высоколипофильным веществом, он легко проникает через роговой слой



Рис. 3. Мужчина 45 лет. Хроническая экзема до лечения.



Рис. 4. Через 2,5 недели применения мази Адвантан в сочетании с липобальзамом Дардиа.



INTENDIS

**Доверься
его силе!**

Сила

Высокая активность и быстрое
устранение симптомов
аллергодерматозов

Надёжность

Эффективная помощь пациентам
любого возраста и стадии
заболевания

Уверенность

Доказанная безопасность
и отличная переносимость



1 раз в сутки

регистрационные удостоверения от 02.06.2006:
П N013563/01 - крем, П N013563/02 - эмульсия,
П N013563/03 - мазь, П N013563/04 - жирная мазь

Представительство ООО Интендис ГмБХ (Германия) г. Москва:
125047, 1-я Тверская-Ямская улица, дом 23, строение 1
Телефон (495) 232 11 41, факс 232 11 43, сайт www.dermis.ru

IN-2007/0027

кожи в дерму, где под действием эстераз очага воспаления гидролизует в основном до 17-МП пропионата (17-МПП) и уксусной кислоты. 17-МПП обладает более сильным средством к стероидным рецепторам кожи и, следовательно, более высокой активностью, чем МПА. Активный метаболит 17-МПП имеет в 6,1 раза больший аффинитет к кортикостероидным рецепторам по сравнению с гидрокортизоном, в то время как МПА только в 2,4 раза. Необходимо подчеркнуть, что биоактивация МПА возрастает в повреждённой и воспалённой коже из-за более высокого уровня эстераз в очаге воспаления, таким образом постоянно поддерживая высокий уровень терапевтической концентрации препарата. В свою очередь уксусная кислота, усиливая кислотность среды, способствует наилучшей стабильности кортикостероида, повышающейся при снижении pH.

Все метаболиты МПА быстро инактивируются, конъюгируясь с глюкуроновой кислотой, и выводятся с мочой. Поступление МПА и его метаболитов из кожи в кровь незначительно, а связывание с транспортным белком транскортином велико. Это определяет практически полное отсутствие влияния МПА на уровень эндогенного кортизола в плазме крови пациентов и приводит, следовательно, к минимизации системных побочных эффектов (8, 13).

Известно, что фармакологический эффект прямо пропорционален скорости и активности проникновения НГКС в кожу. Скорость проникновения зависит от липофильности лекарственного вещества и от используемой лекарственной формы, соответствующей характеру воспалительного процесса и локализации очага поражения. Высокая липофильность Адвантана и наличие четырех лекарственных форм: эмульсии, крема, мази, жирной мази — делают его универсальным топическим стероидом в лечении как острых, так и хронических АКД и экзем различной локализации у детей и взрослых. Все лекарственные формы Адвантана содержат в качестве активного компонента одинаковое количество метилпреднизолон ацепоната 1 мг (0,1%) в 1 г препарата. Однако по содержанию воды они значительно отличаются друг от друга. Наиболее жидкая — эмульсия с высоким 67,5 % содержанием воды — способствует испарению жидкости с поверхности кожи при мокнутии, обладает эффектом примочки и дополнительным умеренным антисептическим действием. Данная лекарственная форма разработана специально для лечения острых экссудативных форм АКД и экземы, а также солнечных ожогов. Эмульсию целесообразно назначать на волосистые участки кожи, складки, на область лица и шеи. Крем, содержащий 60% воды, показан при острой (без мокнутия) и подострой стадиях воспаления. Мазь (30% воды) за счет умеренного окклюзионного эффекта сокращает испарение жидкости с поверхности кожи, препятствуя развитию сухости и трещин. Эта форма Адвантана используется для

лечения хронических воспалительных процессов, сопровождающихся инфильтрацией, лихенизацией, сухостью и шелушением кожи. Жирная мазь лишена воды и содержит 86,9% углеводов (белый вазелин, тяжелый жидкий парафин, микрокристаллический воск) и гидрогенизированное касторовое масло. Эта форма создает на коже окклюзионный эффект, в значительной мере препятствуя испарению воды с её поверхности, таким образом обеспечивая более глубокое и быстрое проникновение глюкокортикоида в кожу. Жирная мазь наиболее показана при застарелых хронических воспалительных процессах с нарушенной микроциркуляцией и явлениями выраженной лихенизации и гиперкератоза, особенно на участках утолщённой кожи (ладони, подошвы). Окклюзионный эффект жирномазевой основы ускоряет заживление трещин и других дефектов кожи. Наличие различных лекарственных форм препарата обеспечивает рациональность и комфортность лечения пациентов на любом этапе воспалительного процесса и при любой локализации. Все эти факторы в конечном итоге и определяют активное использование Адвантана в клинической практике для лечения как острых, так и хронических проявлений АКД и экземы различной локализации (11).

Высокая терапевтическая эффективность всех форм препарата была подтверждена доказательными научными исследованиями, проведёнными как в нашей стране, так и за рубежом. По данным немецких дерматологов, применение Адвантана у 2059 пациентов с различными формами экземы привело к значительному улучшению у 74% пациентов через 5,5 дней терапии, а у 5% больных к клиническому излечению. Спустя 12,4 дня терапии 40% пациентам не требовалось продолжения лечения. Быстрота эффекта определялась, прежде всего, по исчезновению эритемы и отёчности и других симптомов воспаления кожи (16).

Необходимо подчеркнуть, что неоспоримым преимуществом МПА является возможность эффективного и безопасного лечения дерматозов на открытых и чувствительных зонах: лице, шее, в складках, области молочных желёз и гениталий (10, 11). Ведь именно подобные локализации, требующие быстрого эффекта, вызывают максимальное беспокойство пациентов, являясь наиболее частыми причинами обращения за врачебной помощью. Применение НГКС предшествующих поколений, помимо затягивания терапии, на этих участках было сопряжено с высоким риском развития стероидной розацеа и атрофии кожи. Как показали исследования отечественных дерматологов, применение крема Адвантан у больных с аллергическим дерматитом на лице от средств декоративной косметики позволило у всех больных достичь быстрого клинического излечения через 4–5 дней от начала терапии без каких-либо осложнений (9).

В большом зарубежном исследовании, проведённом с участием 575 пациентов с различными формами экземы и АКД, локализованных на лице, применение МПА 1 раз в день в течение 4 недель привело к полному клиническому излечению у 66,3% и значительному улучшению у 32,9% больных. Умеренный эффект был отмечен только у 0,6%, и только 0,2% больных не ответили на терапию. Начало терапевтического эффекта, по мнению как врачей, так и пациентов, отмечалось уже к 5-му дню лечения. При этом ни у одного пациента не было отмечено никаких побочных эффектов (10).

В клинике кожных болезней ММА им. И.М. Сеченова было проведено собственное исследование Адвантана у 23 пациентов с алергодерматозами на лице: 8 — с себорейной экземой, 10 — с аллергическим дерматитом и 5 — с фотодерматитом. Возраст от 16 до 37 лет и длительность заболевания от 2 недель до 5 лет. У больных аллергическим дерматитом и фотодерматитом проводилась монотерапия, у больных себорейной экземой — комплексное лечение с антигистаминными и седативными препаратами, витаминами и физиотерапевтическими процедурами. Предпочтение при острых процессах отдавали эмульсии и крему; при подостром и хроническом — крему и мази. Оценку эффективности проводили по регрессу клинической симптоматики и зуда (ДИШС) на 7, 14, 21 день лечения. По окончании лечения выяснялось мнение пациентов об эффективности, переносимости, удобству применения, косметической привлекательности препарата.

В группе больных аллергическим дерматитом средний балл по всем параметрам до лечения составил 5,3 балла, после лечения — 0,3 (сократился на 94,7%). У всех 10 больных терапия привела к полному клиническому излечению в среднем за 8,3 дня. У больных с фотодерматитом на фоне применения эмульсии Адвантана отмечалась быстрая положительная динамика с полным регрессом высыпаний у 4 из 5 больных к 13-му дню. У 1 пациента из-за нерегулярности лечения не удалось объективно оценить его эффективность. В этой группе в процессе лечения средний балл снизился на 86%. У больных себорейной экземой средний балл до лечения составил 8,1, после курса терапии — 2,5. Полное клиническое излечение и значительное улучшение отмечено у 89% больных. Следует отметить, что заметная положительная динамика по всем оцениваемым параметрам во всех группах наблюдалась уже в первую неделю терапии. В целом по всем трем группам 96% больных закончили курс лечения с клиническим излечением. Пациенты высоко оценили эффективность, переносимость, удобство применения и косметическую привлекательность применения препарата. Побочных эффектов зарегистрировано не было (11).

Многолетний клинический опыт позволяет рассматривать МПА как один из самых активных и бе-

зопасных НКГС. По данным большого количества клинических исследований, установлено, что препарат обладает высоким терапевтическим индексом: соотношение между терапевтической эффективностью и риском развития побочных эффектов имеет минимальный атрофогенный потенциал. Появление в арсенале дерматологов МПА, обладающего высоким уровнем безопасности, позволило при сохранении высокой активности полностью отказаться от ранее применявшейся врачами практики «разбавления» патентованных НКГС индифферентными средствами с целью уменьшения возможных побочных действий. Эти манипуляции приводят к нарушению стабильности препарата, изменяют его биодоступность, а также приводят к микробному загрязнению «разбавителем», что может не только значительно снизить терапевтическую эффективность стероида, но и явиться причиной его плохой переносимости, а также привести к развитию осложнений (12).

После достижения клинической ремиссии, особенно при хроническом течении дерматозов, не следует одномоментно прекращать применение кортикоида. Для сохранения полученного результата и предотвращения эффекта отмены рекомендуется нанесение препарата с постепенным уменьшением частоты аппликаций после основного курса терапии: через день в течение 7–10 дней, а затем через 2–3 дня ещё в течение недели. Эта методика в течение многих лет используется в клинике кожных болезней ММА им. М.М. Сеченова и доказала свою эффективность и целесообразность. При таком подходе к применению наружных стероидов удаётся не только получить быстрый эффект, но и избежать рецидивов АКД и экземы.

Таким образом, обладая высокой противовоспалительной, противоаллергической, сосудосуживающей и противозудной активностью, МПА позволяет быстро редуцировать воспалительные изменения кожи и субъективные симптомы (зуд, жжение, боль) при АКД и экземе. Улучшения в соматическом статусе, активно способствующие восстановлению трудоспособности и повседневной активности пациентов, положительно сказываются на психоэмоциональном состоянии, значительно повышают их качество жизни.

Неизбежным следствием аллергического воспаления кожи является нарушение гидролипидного баланса и целостности рогового слоя, приводящее к развитию ксероза. Как показали научные исследования последнего десятилетия, большую роль в реакциях сенсибилизации организма играет именно состояние кожного барьера. Повышение проницаемости эпидермиса является одним из ведущих факторов развития не только кожных аллергических реакций, но и системных аллергических заболеваний. В экспериментальных исследованиях доказано, что проникновение химических соединений,

особенно низкой молекулярной массы, в частности полиэтиленгликоля, при нарушении проницаемости кожного барьера в 2 раза выше, чем в здоровой коже. При возрастании молекулярной массы химических соединений проницаемость эпидермиса значительно снижалась в обеих группах. Подтверждено, что именно возможность активного проведения аллергена через кожный барьер определяет форму преподнесения аллергена антиген-представляющими клетками, что в свою очередь генерирует характер ответной реакции иммунной системы. Экспериментально было установлено, что значительное увеличение проницаемости кожного барьера повышает плотность распределения в эпидермисе клеток Лангерганса и приводит к усилению воспроизводимости контактного дерматита и облегчению сенсибилизации. Проникновение аллергенов во внутреннюю среду организма делает высоковероятным формирование аллергического ответа с клиническими проявлениями в виде кожного заболевания или системной сенсибилизации. Поэтому в настоящее время очень актуальна разработка способов предупреждения аллергических заболеваний кожи методами, направленными на ограничение проницаемости эпидермиса к аллергенным воздействиям и восстановление нарушенной барьерной функции кожного покрова (6, 7).

Очень важным аспектом наружной терапии АКД и экземы является применение средства, обладающего увлажняющими, смягчающими и релипидирующими свойствами. Максимально полноценное восстановление кожного барьера путём восполнения липидной мантии и препятствия потерям воды при ксеродермии обеспечивают средства профессиональной медицинской косметики — эмлиенты (от слова *molle* — мягкий). Одним из наиболее эффективных представителей этой группы является Дардиа Липо лайн: липокрем, липомолочко и липобальзам. Эти средства предназначены для сухой и очень сухой чувствительной кожи. В их состав входит комплекс липидов, глицерин, цетиарилэтилгексаноат, которые обеспечивают длительное гидрофильное и гидрофобное увлажнение за счёт восстановления водно-липидной мантии и водного баланса повреждённой кожи. Микронизированная мочеви́на (5%), введённая в состав молочка и бальзама, оказывает дополнительное протеолитическое, кератолитическое, гигроскопическое, увлажняющее и противозудное действие, способствуя усилению гидрофильности кожи и усиливая её защитные свойства. Отличительной особенностью средств Дардиа является соответствие стандартам качества, принятым в фармацевтической промышленности: высокая степень чистоты исходного сырья, небольшое число специально отобранных компонентов, а также строгое соблюдение стандартов качества (GMP). Эти средства не содержат ароматизаторов, консервантов и других аллергенных компонентов, что имеет при-

нципиальное значение при лечении аллергодерматозов — АКД и экземы. Средства линии Дардиа легко впитываются, равномерно распределяются по коже, обладают нейтральным запахом, не окрашивают кожу и бельё. С полным основанием можно назвать продукты линии Дардиа представителями самого современного поколения препаратов лечебной косметики, наиболее полноценно отвечающими требованиям дерматологов. Проведённые клинические исследования комбинированного применения различных лекарственных форм Адвантана и косметических средств линии Дардиа значительно оптимизировали наружную терапию аллергодерматозов за счёт сокращения сроков достижения клинической ремиссии и большей продолжительности её сохранения (17) (рис. 1–4).

Таким образом, в наружной терапии АКД и экземы рекомендуется комбинированное применение НГКС и средств лечебной косметики.

Литература

1. Эйсен М.А., Каур С.Л., Сильм Х.А. Роль бытовых аллергенов в развитии контактного дерматита. Вест. дерм. венерол. 2001 № 1, с. 33–36.
2. Сергеев А.Ю., Караулов А.В., Сергеев Ю.В. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека. Иммунология. Аллергология. Инфектология. 2003, № 4, с. 10–23.
3. Kimber I., Dearman R.J. Allergic contact dermatitis: the cellular effectors. 2002; 46 (1): 1–5.
4. Львов А.Н., Иванов О.Л., Белоусова Т.А., Полунина С.С. Современная диагностика аллергического контактного дерматита: возможности и перспективы. Рос. жур. кож. вен. бол., 2007, № 3, с. 17–22.
5. Иванов О.Л., Белоусова Т.А. // Здоровье. — 2000. — № 4, прил.: Дерматиты. — Для тех, кто лечит. — с. 1–64.
6. Kao J.S., Fluhr J.W., Man M.Q. et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. J. Invest. Dermatol., 2003, v. 120, p. 456–464.
7. Гуцин И.С. Эпидермальный барьер и аллергия. Российский аллергологический журнал, 2007, № 2, с. 3–16.
8. Топические стероиды. Адвантан. — Информация о препарате. — М., 2001.
9. Хамаганова И.В. Адвантан в лечении контактных аллергических дерматитов, обусловленных применением средств декоративной косметики. Вестник дерм. и вен. 2000; 5: 58–59.
10. Руцка Т., Цаумзель Р.-П. Эффективность и переносимость метилпреднизолона ацепоната (Адвантана) при лечении аллергических дерматозов с поражением лица. Клин. дерм. и вен. 2003; 2: 68–73.
11. Белоусова Т.А., Лукашова Н.Н. Дифференцированный подход к выбору наружных глюко-кортикостероидов в терапии дерматозов. Клиническая дерматология и венерология. — М., 2006, № 3, с. 74–78.
12. Кочергин Н.Г., Белоусова Т.А. К вопросу о местной кортикостероидной терапии. Рос. жур. кож. вен. бол., 2001, № 2, с. 28–313.
13. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders — a clinical update. Int. J. Clin. Pract. January 2006, 60, 1, 85–92.
14. Fritsch P. Clinical experience with methylprednisolone aceponate in eczema. J. Dermatolog treat 1992; 3 (Suppl. 2): 17–9.
15. Zaumseil R.-P., Fuhrman H. et. al. Methylprednisolone aceponate (Advantan) — an effective topical corticoid therapy with few side effects. Jahrbuch der Dermatologie 1992; 3: 247–63.
16. Mensing H., Lorenz B. Experience with methylprednisolone aceponate in patients suffering from acute and chronic eczema. Results of a large observational study. Z. Hautkr 1998; 73: 281–5.
17. Кохан М.М. Эффективность сочетанного применения наружных средств терапии и увлажнения кожи у больных атопическим дерматитом. Вестник дерм. и вен. 2007, №4, с. 55–60.

Поступила в редакцию 03.03.2008.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АЦИТРЕТИНА ПРИ СТОЙКОМ ПУСТУЛЕЗНОМ АКРОДЕРМАТИТЕ АЛЛОПО

НАДГЕРИЕВА О.В., МАРЕЕВА А.Н.

Hypolipidemic therapy against the using of acitretin at Hallopeau's acrodermatitis continua

NADGERIEVA O.V., MAREEVA A.N.

ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росмедтехнологий», г. Москва.

Представлен опыт использования препарата с гиполипидемическим действием у пациента, страдающего стойким пустулезным акродерматитом Аллопо с гипертриглицеридемией, развившейся на фоне терапии ацитретином. Использование гиполипидемических средств возможно рекомендовать в комплексном лечении пациентов с заболеваниями кожи, что позволяет эффективно продолжать терапию синтетическими ретиноидами в случае развития нежелательных явлений.

Ключевые слова: акродерматит Аллопо, гиполипидемическая терапия, неотигозон.

The experience of application of preparation with lipid lowering activity in patient suffering from Hallopeau's acrodermatitis continua with hypertriglyceridemia developed during acitretin therapy is presented. The use of lipid lowering preparations may be recommended in complex therapy of patients with skin diseases because it allows efficient continuing of therapy with synthetic retinoids in case of undesirable effect developing.

Key words: Hallopeau's acrodermatitis continua, lipid lowering therapy, neotigason.

Лечение больных, страдающих пустулезными дерматозами, особенно тяжело протекающими, нередко представляет сложную задачу для дерматологов. Несмотря на достаточно большой арсенал используемых лекарственных препаратов (ароматические ретиноиды, цитостатики, иммунодепрессанты, антибиотики, глюкокортикостероиды, десенсибилизирующие и др.), не всегда удается достичь значительного клинического эффекта.

Одним из таких заболеваний является стойкий пустулезный акродерматит Аллопо, описанный Hallopeau в 1890 г., представляющий собой хронический дерматоз неясного генеза [1, 2]. Заболевание возникает, как правило, после травм или паронихии. Характеризуется появлением эритематосквамозных, везикулопустулезных высыпаний, располагающихся на коже дистальных фаланг пальцев кистей, реже стоп, преимущественно вокруг ногтевых пластин, в процесс могут вовлекаться также ладони и подошвы [1–6]. В очень редких случаях высыпания становятся генерализованными, вначале появляясь на проксимальных отделах конечностей, а затем — и на других участках кожного покрова (форма Audry) [1, 4]. За прошедшее время взгляды на нозологическую принадлежность акродерматита Аллопо постоянно менялись, до сих пор согласованность в этом вопросе не достигнута. Многие исследователи рассматривают заболевание как локализованный вариант пустулезного псориаза в связи с возможностью генерализации процесса, общностью антигенов гистосовместимости и гистологической картины. Немало сторонников

нозологической самостоятельности акродерматита Аллопо, обосновывающих свое мнение довольно характерной клинической картиной заболевания с развитием атрофии кожи, склероза, изменением костей, течением и прогнозом, отличающимися акродерматит от пустулезного псориаза [1–7].

По интенсивности кожных изменений и течению процесса различают три формы болезни: 1) типичную, характеризующуюся началом с кончиков пальцев и постепенным распространением на ладони и тыл кистей; 2) abortивную, которая характеризуется везикулопустулезными высыпаниями, и 3) злокачественную, прогрессирующую, которая сопровождается онихолизисом, мутиляцией пальцев, распространением процесса на весь кожный покров [1].

Акродерматит Аллопо отличается склонностью к частому рецидивированию и резистентностью к терапии. В связи с хроническим характером заболевания у больных могут возникать нарушения трудоспособности, изменения в психоэмоциональной сфере, что впоследствии нередко приводит к социальной дезадаптации.

Неудачи лечения могут быть обусловлены также развитием серьезных побочных эффектов, возникающих при использовании многих лекарственных препаратов. Например, при применении синтетических ретиноидов — базисных средств в терапии заболевания достаточно частым нежелательным побочным действием является гипертриглицеридемия, которая ограничивает назначение этих препаратов, что в свою очередь сужает спектр терапевтических мероприятий при лечении больных, страдающих этим тяжелым кожным заболеванием.



Рис. 1. Высыпания на кистях до начала лечения.



Рис. 2. Высыпания на кистях до начала лечения.



Рис. 3. Проявления на кистях на 3–4 день от начала терапии ацитретином.



Рис. 4. Обострение кожного процесса после отмены ацитретина в связи с развившейся гипертриглицеридемией.



Рис. 5. Обострение кожного процесса после отмены ацитретина в связи с развившейся гипертриглицеридемией.



Рис. 6. Регресс кожных высыпаний после возобновления лечения ацитретином.

Различают лёгкую (1,73–2,3 ммоль/л), умеренную (2,31–5,69 ммоль/л) и высокую ($\geq 5,70$ ммоль/л) гипертриглицеридемию [8].

Повышение уровня липидов является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, метаболических нарушений, панкреатита и др. [9–17].

В практике специалистов имеется достаточный опыт эффективного использования гиполипидемической терапии, существенно расширяющей возможнос-

ти медикаментозного лечения заболеваний [18–26]. Существуют 4 основных класса гиполипидемических препаратов: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — статины, секвестранты желчных кислот — анионообменные смолы, производные фиброевой кислоты — фибраты, препараты никотиновой кислоты. В нашем случае был применен симвастатин. Гиполипидемический эффект обычно развивается через 2 недели

и достигает максимума в течение 4–6 недель. Ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу, участвующую в биосинтезе холестерина в печени, он понижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов и повышает содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Однако, несмотря на открывающуюся перспективу эффективного и широкого применения в дерматологии, в доступной нам литературе данные об использовании препаратов из группы статинов при гиперлипидемии, развившейся на фоне применения синтетических ретиноидов, отсутствуют.

Приводим клиническое наблюдение применения гиполипидемической терапии в комплексном лечении при стойком пустулезном акродерматите Аллопо.

Больной З., 36 лет, поступил в отделение клинической дерматологии ГУ «ЦНИКВИ Росздрава» 1.08.05 г. с жалобами на высыпания гнойного характера на кистях, стопах, сопровождающиеся жжением, болезненностью.

Считает себя больным с мая 1993 г. Пациент связывает начало заболевания с переломом правой лучевой кости. Первые высыпания появились в виде небольших эритематозных пятен, сопровождавшихся шелушением на ладонной поверхности кистей. Ухудшение состояния отмечает с 1996 г., когда на сгибательных поверхностях фаланг пальцев обеих кистей появились эритематозные пятна, пустулезные высыпания, содержимое которых ссыхалось в массивные гнойные корки. В летнее время наблюдалось улучшение. Неоднократно получал лечение системными антибиотиками, кортикостероидами (преднизолон, дипроспан), средствами наружной терапии с незначительным положительным эффектом. Диагноз пустулезного акродерматита Аллопо был установлен впервые по месту жительства в 2003 г.

В апреле 2003 г. был госпитализирован в отделение клинической дерматологии ГУ ЦНИКВИ. Проведено гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения. Заключение: «Выраженный акантоз с удлинёнными эпидермальными выростами. Зернистый слой местами отсутствует. Выраженный паракератоз с формированием внутрироговых микроабсцессов Мунро. Экзоцитоз единичных лимфоцитов. Межклеточный отек в шиповатом слое. Отек дермальных сосочков. Сосуды поверхностного сплетения расширены, полнокровны. Периваскулярная инфильтрация полиморфно-клеточного характера». После лечения с применением Ре-ПУВА-терапии пациент был выписан со значительным улучшением. Далее по месту жительства в 2004 г. непродолжительно получал ацитретин в суточной дозе 30 мг с временным положительным эффектом.

Данное обострение — с февраля 2005 г. По месту жительства проводилось лечение антибиотиками и наружными препаратами без выраженного

эффекта. Дерматологический статус (рис. 1, 2): высыпания локализируются преимущественно в области дистальных фаланг I, II, V пальцев правой кисти и I, IV пальцев левой кисти с переходом на ладонную поверхность и в пяточной области на стопах. Имеется очаг диаметром 3 см с единичными пустулами на разгибательной поверхности локтевого сустава справа. На инфильтрированном, гиперемизированном фоне расположены пустулы с гнойным содержимым, полушаровидной формы, напряженной покрывкой, сливающиеся в гнойные озера, после вскрытия пустул остаются эрозии, имеется множество гнойных корочек. Ногтевые валики резко гиперемизированы, отечны; пальцы булавовидно утолщены. Онихолизис ногтевых пластин I пальцев кистей. Субъективно процесс сопровождается жжением, дергающими болями в области дистальных фаланг пальцев кистей.

Клинический анализ крови от 2.08.05: эр. $4,3 \cdot 10^{12}/л$; Нб 167 г/л; тр. $3,1 \cdot 10^9/л$; л. $7,6 \cdot 10^9/л$; п. 1%; с. 69%; э. 1%; б. 0%; лимф. 26%; мон. 3%; СОЭ 18 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 2.08.05: АЛТ — 15,9 Е/л; АСТ — 11,7 Е/л; мочевины — 3,3 ммоль/л; холестерин — 6,7 ммоль/л; общий белок — 70 г/л; триглицериды — 2,64 ммоль/л; билирубин общий — 20,2 мкмоль/л; билирубин прямой — 2,3 мкмоль/л; глюкоза — 4,7 ммоль/л; креатинин — 67,9 мкмоль/л.

Больному был назначен ацитретин в дозе 30 мг/сут (0,4 мг/кг массы на 1 кг тела). Кроме того, пациент получал локальную фотохимиотерапию (с пероральным применением фотосенсибилизатора) на кисти и стопы, которая в дальнейшем была заменена на локальные ПУВА-ванны.

На 3–4-е сутки приема ацитретина наблюдалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса: уменьшились интенсивность эритемы и болезненность в области дистальных фаланг пальцев кистей, ладонная поверхность полностью освободилась от пустулезных высыпаний, появления свежих элементов не было (рис. 3). Однако, несмотря на строгое соблюдение гиполипидемической диеты, было отмечено неуклонное повышение уровня триглицеридов крови (до 6,0 ммоль/л). Учитывая риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и других органов, доза препарата была снижена до 20 мг/сут (0,27 мг на 1 кг массы тела). На фоне изменения дозировки эффективность лечения заметно снизилась: стали появляться новые пустулезные элементы в области ногтевых лож (рис. 4–5), на стопах. В то же время уровень триглицеридов оставался по-прежнему достаточно высоким, в связи с чем ацитретин был отменен.

Далее больной получал циклоспорин А (максимальная доза 375 мг/сут, т.е. 5 мг на 1 кг массы тела). Одновременно были осуществлены 3 внутримышечные инъекции метотрексата с интервалом 7 дней (10, 20 и 30 мг). Терапия проводилась под контролем лабораторных показателей крови и арте-

риального давления. Во время лечения существенной динамики со стороны кожного процесса не отмечалось, поскольку наряду с регрессом очагов поражения отмечалось появление свежих пустулезных высыпаний, возобновление выраженных болевых ощущений. В связи с неэффективностью лечения циклоспорин А с постепенным снижением дозировки был отменен. Кроме того, пациент получал системную антибиотикотерапию, средства наружного лечения: кортикостероидные, антибактериальные, ранозаживляющие препараты и др.

За период пребывания пациента в стационаре наиболее эффективным методом лечения явилось применение ацитретина, сопровождавшееся таким серьезным побочным действием, как гипертриглицеридемия. Учитывая клиническую необходимость назначения препарата, нами была использована возможность коррекции уровня триглицеридов с помощью медикаментозных средств. В нашем случае мы применили ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы симвастатин.

Начальная доза симвастатина составила 5 мг/сут., далее после полной отмены циклоспорина была увеличена до 10 мг/сут. В течение терапии осуществлялся контроль уровня печеночных ферментов и триглицеридов в сыворотке крови. Через 2 недели от начала применения симвастатина было зафиксировано снижение уровня триглицеридов крови до показателей нормы, и одновременно к лечению был присоединен ацитретин в суточной дозе 30 мг. На 2-е сутки наблюдалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса: на дистальных фалангах пальцев кистей пустулезные элементы полностью регрессировали, ногтевые ложа были свободны от высыпаний, интенсивность эритемы уменьшилась до слабовыраженной. Сохранились единичные мелкие пустулы в области боковых поверхностей пальцев и ладонной поверхности кистей, оставалась небольшая отечность. На ладонях отмечалось очаговое отхождение рогового слоя эпидермиса. На стопах кожный процесс стабилизировался, свежие высыпания не появлялись. В дальнейшем доза ацитретина составила 40 мг/сут. (0,54 мг на 1 кг массы тела), уровень триглицеридов оставался в пределах нормальных показателей. Больной был выписан в состоянии значительного улучшения (рис. 6).

Применение препарата симвастатина, оказывающего гиполипидемическое действие, позволило возобновить и эффективно продолжить базисную терапию ацитретинотерапией у больного, страдающего стойким пустулезным акродерматитом Аллопо.

Таким образом, считаем возможным рекомендовать использование медикаментозных средств для устранения гипертриглицеридемии, возникающей при применении ароматических ретиноидов, которые на сегодняшний день являются одними из наиболее эффективных препаратов в терапии не только пустулезных дерматозов, но и других заболеваний кожи.

Литература

1. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. Ереван 1989; 10–13.
2. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни. Справочник. М., 1997; 9.
3. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. М.: Медицина 1999; 140–141.
4. Мордовцев В.Н., Алиева П.М., Сергеев А.С. Заболевания кожи с наследственным предрасположением. Махачкала, 2002; 127–129.
5. Каламкарян А.А., Трофимова Л.Я., Акимов В.Г., Волошин Р.Н. К вопросу о пустулезном псориазе, герпетическом импетиго и акродерматите Галлопо. Вестн. дерматол. и венерол. 1980; 5; 40–44.
6. Волошин Р.Н. Случай стойкого суппуративного акродерматита Галлопо. Вестн. дерматол. и венерол. 1982; 9; 60–62.
7. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Прохоренков В.И., Селицкий Г.Д., Федоров С.М. Дерматологическая синдромология. Москва–Красноярск, 1998; 8.
8. Чиркин А.А., Доценко Э.А., Юпатов Г.И. Липидный обмен. Справочник. М.: Мед. лит., 2003; 30–37.
9. Reaven GM, Chen Y-DL, Jeppesen J et al Insulin resistance and hypertriglyceridemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. J Clin Invest 1993; 92: 141.
10. Chapman MJ, Guerin M and Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins: pathophysiology and new therapeutic approaches. Eur Heart J. 1989; 19 (Suppl A): A24–A30.
11. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. Circulation 1983; 67: 730–4.
12. Jeppesen J, Hein HO, Suadicany P, Geintellberg F. Triglycerides concentration and ischaemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. Circulation 1998; 97: 1029–36.
13. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol. 1998; 81: 7B–12B.
14. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1999; 83 (9B): 25F–29F.
15. Lemieux I, Pascot A, Couillard C et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hypertriglyceridemia, hyper apo B, small, dense LDL)? 72nd Scientific sessions of American Heart Association. 1999; 4223.
16. Gordon DJ High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation 1989; 79: 8–15.
17. Castelly W. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease: the Framingham Heart Study. Can J Cardiol 1988; 4 (Suppl A): 5A–10A.
18. Brown G, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med 323:1289, 1990.
19. Grundy SM. HMG-Co-A Reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. N Engl J Med 319:24, 1988.
20. Watts GF, et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St. Thomas' Atherosclerosis Regressions Study (STARS). Lancet 339: 563, 1992.
21. Henkin Y, et al. Secondary hyperlipidemia: Inadvertent effects of drugs in clinical practice. JAMA 267:961, 1992.
22. LaRosa JC. Therapy of the hyperlipoproteinemias. In KL Becker, et al (eds), Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott, 1990. Pp. 1241.
23. Report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott, 1990. Pp. 1241.
24. Гендлин Г.Е. Статины в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце. 2005, Т. 4, № 3, 170.
25. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Статины – новое средство для лечения сердечной недостаточности и профилактики мерцательной аритмии? РМЖ. 2005, Т. 13, № 19, 1262–1264.
26. Котовская Ю. В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии. Сердце. 2005, Т. 4, № 5, 236 – 241.



Некролог

Памяти Л. В. Сазоновой

18 декабря на 88-м году жизни скоропостижно скончалась доктор медицинских наук, профессор Людмила Варфоломеевна Сазонова.

Л. В. Сазонова родилась 3 октября 1920 г. в г. Бежице Брянской области. В 1942 г. после окончания лечебного факультета Сталинградского медицинского института была мобилизована в армию. Участница Великой Отечественной войны: на Сталинградском фронте работала военным врачом в бригадном госпитале 45-й стрелковой бригады. Летом 1944 г. прошла специализацию по дерматовенерологии в Центральном институте усовершенствования врачей в Москве. До 1954 г. работала главным врачом ГКВД г. Бежица. В октябре 1954 г. поступила в аспирантуру при ЦКВИ, где после окончания аспирантуры и успешной защиты кандидатской диссертации до 1980 г. работала в отделе сифилидологии под руководством профессора Н. М. Овчиннико-

ва. В 1968 г. защитила докторскую диссертацию. С 1980 по 2000 г. руководила Московской городской серологической лабораторией (РИБТ — РИФ), которая была организована по её инициативе в 1973 г.

Из-под пера Л.В. Сазоновой вышло более 160 научных работ по лабораторной диагностике, 3 монографии, а также ей принадлежит изобретение среды выживания для бледных трепонем штамма Никольса.

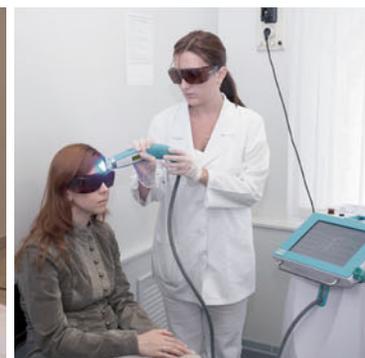
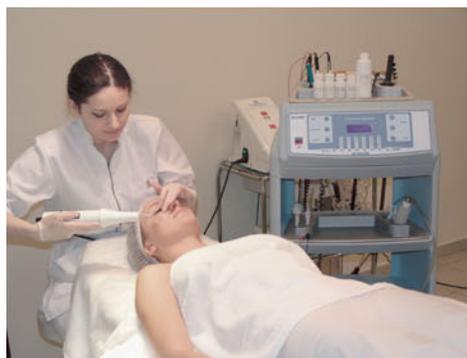
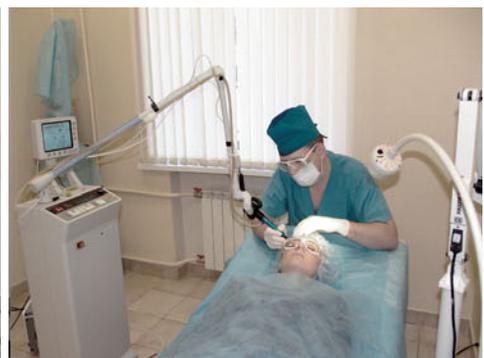
Л. В. Сазонова была награждена орденом Великой Отечественной войны II степени; медалью «За оборону Сталинграда». Л. В. Сазонова была членом президиума Совета ветеранов Москвы.

Светлую память о Людмиле Варфоломеевне Сазоновой как о талантливом ученом, высокопрофессиональном враче, отзывчивом педагоге и прекрасном человеке всегда будут хранить сердца ее друзей, коллег, учеников и пациентов.

Уважаемые коллеги!

ФГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий» приглашает Вас на цикл повышения квалификации «Современные методы коррекции косметических недостатков, аппаратная и терапевтическая косметология».

Сочетание базовых академических знаний с новейшими достижениями в области врачебной косметологии является визитной карточкой цикла. Обучение проводят ведущие научные сотрудники и специалисты института, а также известные специалисты в области врачебной косметологии. Программа цикла включает лекции, семинары, практические занятия и индивидуальные тренинги.



ВО ВРЕМЯ ОБУЧЕНИЯ СЛУШАТЕЛИ ОВЛАДЕВАЮТ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

Косметический уход

Этапы проведения (демакияж, механическая и аппаратная чистки, нанесение косметических масок и защитных средств)

Метод контурной пластики

(препараты гиалуроновой кислоты и collagen)

Техника проведения депиляции

Методы электро- и лазерной деструкции

Метод мезотерапии с использованием аллопатических и гомеопатических препаратов

Техника введения ботулинистического токсина

(Ботокс, Диспорт) в эстетической медицине

Техника выполнения пилингов

Метод фотоомоложения и фотоэпиляции в эстетической медицине

Метод компьютерной диагностики патологии стержня волоса и кожи волосистой головы

Криотерапия (криомассаж, криодеструкция)

Удаление новообразований

(папиллом, бородавок, невусов, милиумов, телеангиэктазий)

Лечение гиперпигментации

Методы лечения целлюлита

Метод ультразвукового сканирования кожи лица

Техника проведения аппаратного и мануального массажа и др.

Занятия проходят в специально оборудованных учебных комнатах, оснащенных современными аудиовизуальными средствами обучения.

Цикл проводится только для врачей-дерматовенерологов.

Продолжительность обучения — 26 рабочих дней (187 часов).

Стоимость обучения составляет 47 000 рублей.

По окончании обучения выдается свидетельство о повышении квалификации государственного образца и сертификаты на право использования препаратов «Disport», «Perlane», «Restylane» и др.

Дополнительную информацию Вы можете получить по телефону

964 4458 (научная часть).

e-mail: shulman@cnikvi.ru



Уважаемые коллеги!
Приглашаем Вас принять участие

в X Всероссийском съезде дерматовенерологов

Время проведения Съезда: с 7 по 10 октября 2008 года

Место проведения Съезда:

г. Москва, Проспект Мира, 150

Гостиница «Космос», Конгресс-центр

Адрес Оргкомитета:

ФГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий»

Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, дом 3, стр. 6.

Информацию по вопросам участия в работе Съезда

можно получить по телефонам: +7(495) 964-44-58, +7(495) 964-26-00;

на интернет-сайтах: www.cnikvi.ru, www.rodv.ru

Контакты:

lesnaya@cnikvi.ru (заявки на участие в научной программе),

congress@cnikvi.ru (заявки на участие в выставке).



МОСКВА

7–10 октября

2008

ФГУ «Центральный научно-исследовательский
кожно-венерологический институт
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

ОБЪЯВЛЯЕТ КОНКУРС В КЛИНИЧЕСКУЮ ОРДИНАТУРУ В 2008 ГОДУ

по специальности

040104 «ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ»

Срок подачи документов — с 1 июня по 14 июля 2008 года.

Справки по телефону: (495) 964-44-58.