



Российское общество
дерматовенерологов

ВЕСТНИК

ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

№3
2008

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ,
ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ, АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ



Nota Bene!

Оцените результаты
лечения Хумирой



PR-RU-ABB-НУМ-08 (04/07)

ХУМИРА®
адалimumаб
Власть над болезнью

Пролечено более 150 000 пациентов во всем мире

ХУМИРА (адалimumаб). Раствор для подкожного введения. В 0,8 мл раствора содержится 40,0 мг адалimumаба. Регистрационный номер: ЛС — 002422. Адалimumаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалimumаб селективно связывается с фактором некроза опухоли (ФНО) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО. Показания к применению: среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит, активный псориатический артрит, активный анкилозирующий спондилит. Противопоказания: гиперчувствительность к адалimumабу или любому его вспомогательным компонентам, беременность, период лактации, детский возраст (до 18 лет), инфекционные заболевания, в том числе туберкулез. С осторожностью: демиелинизирующие заболевания. Меры предосторожности: колпачок иглы содержит латекс, который может вызвать тяжелые аллергические реакции у пациентов с гиперчувствительностью к латексу. Перед началом лечения Хумирой всех больных необходимо обследовать для исключения активного и латентного туберкулеза. Если диагностирован активный туберкулез, начинать лечение Хумирой не следует. При латентном туберкулезе перед началом лечения Хумирой следует провести противотуберкулезное профилактическое лечение. Больные должны немедленно обратиться к врачу при появлении на фоне лечения Хумирой симптомов дискразии крови (например, стойкой лихорадки, синяков, кровоточивости, бледности). У больных с серьезными изменениями крови следует рассмотреть вопрос об отмене Хумирой. Больным, получающим Хумиру, может проводиться вакцинация (исключения составляют живые вакцины). Способ применения и дозы: рекомендуемая доза Хумирой у взрослых больных составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. Хумиру вводят под кожу бедра или живота. Адалimumаб не следует смешивать в одном шприце или флаконе с любыми другими лекарственными препаратами. Побочное действие: очень частые явления (>1/10): инфекция верхних дыхательных путей, реакции в месте инъекции; частые явления (>1/100 ≤1/10): инфекция нижних дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей, герпетическая инфекция, грипп, поверхностная грибковая инфекция, анемия, лимфоцитоз, головная боль, головокружение, паростезии, артериальная гипертензия, кашель, боль в горле, заложенность носа, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, изъязвление слизистой оболочки полости рта, сыпь, кожный зуд, выпадение волос, повышенная утомляемость (включая астению), гриппоподобный синдром, повышение активности печеночных ферментов; нечастые явления (<1/1000 ≤1/100): сепсис, суставная и раневая инфекция, абсцесс, инфекция кожи, инфекция волосяного фолликула, паронихия, пустулезная сыпь, инфекция зубов и пародонтия, инфекция уха, гастроэнтерит, кандидоз полости рта и плотики, вагинальные инфекции, вирусная инфекция, папиллома кожи, лейкопения, лейкоцитоз, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения, реакции гиперчувствительности, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, анорексия, снижение аппетита, гипергликемия, повышение или снижение массы тела, депрессия, тревожные расстройства, бессонница, спутанность сознания, извращение вкуса, мигрень, сонливость, обморок, невралгия, тремор, нейропатия, конъюнктивит, блефарит, боль, покраснение, сухость глаза, отек века, глаукома, боль, заложенность, звон в ушах, приливы, гематомы, тахикардия, сердцебиение, одышка, астма, дисфония, легочная кривизина, изъязвление слизистой оболочки носа, отек верхних дыхательных путей, покраснение зева, рвота, метеоризм, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфония, гастрит, колит, геморрой, геморроидальное кровотечение, пузырчатая сыпь в ротовой полости, зубная боль, сухость во рту, гингивит, изъязвление языка, стоматит, макулярная или папулезная сыпь, сыпь, сухость кожи, потливость, экзема, дерматит, псориаз, крапивница, эритема, пурпура, акне, язвы на коже, ангионевротический отек, изменение ногтевой пластины, реакции фотосенсибилизации, шелушение кожи, ревматоидные узелки, артралгия, боль в конечностях, боль в спине и плечевом поясе, мышечные судороги, миалгия, припухлость суставов, синовит, бурсит, тендинит, гематурия, дизурия, никтурия, полиактурия, боль в области почек, меноррагия, повышение температуры тела, чувство жажды, озноб, боль в грудной клетке, ухудшение заживления ран, повышение уровня триглицеридов, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, мочевины и креатинина в крови, увеличение активированного частичного тромбопластинного времени, снижение уровня калия в крови, образование аутоантител, появление белка в моче. Условия хранения: при температуре от 2 до 8°C в защищенном от света месте. Не замораживать. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.



Аккредитованное представительство фирмы Эббот в России: 107031, Москва, Дмитровский пер., д. 9, Тел. (495) 258-42-70, www.abbott.com



Учредители

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



Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов»

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

3'2008

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 2 000 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.

*С 2005 года электронная версия журнала «Вестник дерматологии и венерологии» размещена на сайте Научной Электронной библиотеки. Условия доступа к журналу выложены на сайте www.elibrary.ru
С 2005 года журнал «Вестник дерматологии и венерологии» включен в Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

А. А. КУБАНОВА

Заместитель главного редактора

В. А. САМСОНОВ

Ответственный секретарь

И. Н. ЛЕСНАЯ

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

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Н.В. КУНГУРОВ, М.Л. МАСЛЕННИКОВ, Н.В. ЗИЛЬБЕРБЕРГ, М.М. КОХАН,
Н.В. АЛЮШКИНА

К вопросу о планировании расходов на оказание
специализированной дерматовенерологической помощи
в рамках государственного задания

4

Л.А. ТАИШЕВА, И.К. МИНУЛЛИН, Р.Я. ХАМИТОВА, Г.Г. ВАФИНА

Эпидемиологическая ситуация по инфекциям,
передаваемым половым путем, в Республике
Татарстан в 1996–2005 гг.

13

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Терапия больных псориазом, атопическим дерматитом
и витилиго узкополосным средневолновым
ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм.

Медицинская технология № ФС-2006/250

от 15 августа 2006 года

17

Лечение больных псориазом методом ПУВА-ванн.

Медицинская технология № ФС-2006/251

от 15 августа 2006 года

21

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.Д. СЕЛИССКИЙ, Н.И. ИЗМЕРОВА, З.К. ХУБИЕВА, Ф.В. ЛЕПШОКОВА,
С.А. ХЕЙДАР, В.В. ЧИКИН

Современные защитные средства кожи и технологии
инактивации профессиональных аллергенов

25

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

С.В. СИДОРЕНКО, Н.В. ФРИГО, Е.Н. КУХАРЕВА, В.С. СОЛОМКА, Н.А. БУКАНОВ,
С.А. ПОЛЕВЩИКОВА

Генетическое разнообразие штаммов *Neisseria gonorrhoeae*,
выявленных от больных гонореей
из территорий Российской Федерации

31

В.А. ВОЛНУХИН, Д.В. ПРОШУТИНСКАЯ, А.М. ВАВИЛОВ, О.Р. КАТУНИНА,
О.В. ВЫБОРНОВА

Иммунофенотипическая характеристика клеточных
инfiltrатов в коже больных витилиго

37

И.В. ШИРИНСКИЙ, В.С. ШИРИНСКИЙ, В.С. КОЖЕВНИКОВ

Содержание субфракций липопротеинов сыворотки
крови и их связь с фенотипом иммунокомпетентных
клеток у больных псориазом

44

ДЕРМАТОЛОГИЯ В ФОТОГРАФИЯХ

6 иллюстраций больных различными дерматозами

48

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.А. КУБАНОВ, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, О.В. НАДГЕРИЕВА, Ю.И. МАТУШЕВСКАЯ
Дезлоратадин в терапии больных
хронической идиопатической крапивницей

51

И.А. ЧИСТЯКОВА, В.А. САМСОНОВ, В.А. ВОЛНУХИН, И.В. ПОЛТЕНКО,
Е.А. МУРАШОВА

Кожные проявления реакции «трансплантат против хозяина»

59

В.В. ДУБЕНСКИЙ, В.Л. ДУБЕНСКИЙ, Г.Н. ГРИГОРИЕВА

Ангиокератома Фордаиса в клинической практике

68

В.Г. КОРНИШЕВА, Б.М. КУРБАНОВ, К.В. СВИРИДОВА

Патология ногтей у больных псориазом

71

А.В. САМЦОВ, В.В. БАРБИНОВ, И.Э. БЕЛОУСОВА

Опухолевидная красная волчанка

75

Н.Г. КОЧЕРГИН, С.Н. КОЧЕРГИН

Особенности наружной терапии чувствительных участков
кожи у больных атопическим дерматитом

77

ORGANIZATION OF HEALTH SERVICE

N.V. KUNGUROV, M.L. MASLENNIKOV, N.V. ZILBERBERG, M.M. KOKHAN,
N.V. ALYUSHKINA

Revisited cost planning for specialized
dermatovenerological aid as a part
of the state order

L.A. TAISHEVA, I.K. MINULLIN, R.YA. KHAMITOVA, G.G. VAFINA

Epidemiological environment in the field of STD in the
Republic of Tatarstan in 1996–2005.

MEDICAL TECHNOLOGIES

Therapy of patients with psoriasis, atopic dermatitis
and vitiligo with narrow-band medium-wave
ultraviolet radiation with a wavelength of 311 nm.

Medical technology No FS-2006/250

from August 15, 2006

Treatment of patients with psoriasis by PUVA-baths.

Medical technology No FS-2006/251

from August 15, 2006

LITERATURE REVIEW

G.D. SELISSKY, N.I. IZMEROVA, Z.K. KHUBIEVA, F.V. LEPSHOKOVA,
S.A. KHEIDAR, V.V. CHIKIN

Modern protective dermatological agents and
technologies for inactivation of occupational allergens

SCIENTIFIC RESEARCHES
IN DERMATOVENEROLOGY

S.V. SIDORENKO, N.V. FRIGO, E.N. KUHAREVA, B.S. SOLOMKA, N.A. BUKANOV,
S.A. POLEVSHIKOVA

Genetical diversity of *Neisseria gonorrhoeae*
strains isolated from gonorrhea patients in Russian
Federation area

V.A. VOLNUKHIN, D.V. PROSHUTINSKAYA, A.M. VAVILOV, O.R. KATUNINA,
VYBORNOVA O.V.

An immunophenotypic description of cell infiltrates in
the skin of vitiligo patients

I.V. SHIRINSKY, V.S. SHIRINSKY, V.S. KOZHEVNIKOV

The content of lipoprotein subfractions in the
blood serum and their relation to the phenotype of
immunocompetent cells in psoriasis patients

DERMATOLOGY IN PICTURES

6 pictures of patients with different dermatoses

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

A.A. KUBANOV, L.F. ZNAMENSKAYA, O.V. NADGERIEVA, YU.I. MATUSHEVSKAYA
Desloratadine in the therapy of patients with chronic
idiopathic urticaria fever

I.A. CHISTYAKOVA, V.A. SAMSONOV, V.A. VOLNUKHIN, I.V. POLTENKO,
YE.A. MURASHOVA

Skin changes in the transplant against the host reaction

V.V. DUBENSKY, V.L. DUBENSKY, G.N. GRIGORIYEVA

Angiokeratoma of Fordyce in the clinical practice

V.G. KORNI SHEVA, B.M. KURBANOV, K.V. SVIRIDOVA

Nail plate pathology in psoriasis patients

A.V. SAMTSOV, V.V. BARBINOV, I.E. BELOUSOVA

Tumor-like lupus erythematosus

N.G. KOCHERGIN, S.N. KOCHERGIN

Characteristics of external therapy of raw skin areas
in patients with atopic dermatitis

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ
ОБРАЗОВАНИЕ**

В.Г. АКИМОВ

Биологические эффекты ультрафиолетового облучения кожи

81**EXTENDED PROFESSIONAL
EDUCATION**

V.G. AKIMOV

Biological effects of ultraviolet skin irradiation

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

А.И. ЗАВЬЯЛОВ, В.Ф. ОРКИН

Профессор П.В. Никольский и его научный
вклад в развитие мировой и отечественной
дерматовенерологии (к 150-летию со дня рождения)**85****HISTORY OF MEDICINE**

A. I. ZAVYALOV, V. F. ORKIN

The scientific contribution of Professor P.V. Nikolsky
to the development of native dermatology and
venereology(to the 150th anniversary from the date his birth)

К ВОПРОСУ О ПЛАНИРОВАНИИ РАСХОДОВ НА ОКАЗАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАДАНИЯ

КУНГУРОВ Н.В., МАСЛЕННИКОВ М.Л., ЗИЛЬБЕРБЕРГ Н.В., КОХАН М.М., АЛЮШКИНА Н.В.

Revisited cost planning for specialized dermatovenerological aid as a part of the state order

KUNGUROV N.V., MASLENNIKOV M.L., ZILBERBERG N.V., KOKHAN M.M., ALYUSHKINA N.V.

ФГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии Росмедтехнологий», Екатеринбург

В ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» разработаны и внедрены в деятельность института на постоянной основе: компьютерная программа (персонифицированная) сплошного учета медицинских услуг и лекарственных средств; электронная версия «Номенклатуры медицинских услуг, оказываемых в ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий»; программный модуль по расчету финансовых затрат на выполнение в полном объеме стандартов оказания специализированной медицинской помощи больным хроническими дерматозами, электронный справочник нормативов прямых удельных материальных затрат на лабораторные и физиотерапевтические услуги, электронный справочник лекарственных средств, тест-систем и расходных материалов. Все они интегрированы в единую информационную систему управленческого учета в институте и являются инструментом для научного обоснования расходов на выполнение стандарта оказания медицинской помощи с учетом результатов сплошного калькулирования оказанных медицинских услуг.

Ключевые слова: бюджетирование, номенклатура медицинских услуг, условные единицы трудозатрат, финансирование, ресурсное обеспечение.

FGU UrNIIDVil Rosmedtekhologii has developed and implemented the following to be used on a permanent basis: personified software for the universal accounting of medical services and drugs, computer-based version of the Nomenclature of Medical Services Rendered by FGU UrNIIDVil Rosmedtekhologii, software module to calculate the financial expenses for the compliance with the standards aimed at rendering specialized medical aid to patients with chronic dermatoses in full, computer-based guide for the standards of direct material costs for laboratory and physiotherapeutic services per unit, and computer-based guide of drugs, test systems and consumables. All of the above has been integrated into the institute's common management accounting information system, and is a tool of scientific substantiation of the expenses for the compliance with the standards aimed at rendering the medical aid based on the results of universal calculation of the rendered medical services..

Key words: budgeting, nomenclature of medical services, conventional units of labor costs, financing, resource provision.

Необходимость объективной оценки используемой ресурсной базы (материально-технического, кадрового обеспечения и объема консолидированного финансирования) для выполнения государственного задания в дерматовенерологическом учреждении обуславливает потребность в разработке новых механизмов планирования и управления ресурсами, обеспечивающих конкурентоспособность государственных кожно-венерологических учреждений (КВУ) и повышение качества специализированной медицинской помощи [1–4].

Министерством здравоохранения и социального развития РФ в качестве одной из приоритетных задач на период до 2008 г. обозначено повышение результативности бюджетных расходов на оказание качественной и доступной медицинской помощи. Определяющим является не только создание стандартов медицинской помощи и разработка методики расчета стоимости простых, сложных и комплексных медицинских услуг, но и совершенствование системы медико-экономического, в том числе и финансового, контроля [5–7].

Определение себестоимости медицинских услуг (через калькулирование всех расходов на их оказание) является самым сложным, трудозатратным и ответственным разделом в планово-экономической работе [8–11].

Совершенствование системы финансирования здравоохранения предполагает тесную зависимость размеров финансирования медицинских учреждений от объема и качества оказываемых ими услуг. Система финансирования должна обеспечить повышение эффективности использования ресурсов и качества медицинской помощи [12].

С 1999 г. действует «Инструкция по расчету стоимости медицинских услуг», утвержденная Министром здравоохранения Российской Федерации Ю.Л. Шевченко 10.11.1999 г. № 01-23/4-10 и Президентом РАМН В.И. Покровским 10.11.1999 г. № 01-02 /41, которая определяет единый методический подход к расчету стоимости медицинских услуг независимо от источника финансирования. Кроме того, приказом Минздрава РФ и РАМН № 70/14 «О повышении эффективности использования финансовых средств в учреждениях здравоохранения федерального подчинения» от 28.02.2000 г. утверждены «Методические

указания по совершенствованию оплаты медицинских услуг, планированию и использованию ресурсов в учреждениях здравоохранения федерального подчинения», а в главе VII «Номенклатуры работ и услуг в здравоохранении» приведена «Методика расчета затрат на медицинские услуги». Но вместе с тем в изучаемой литературе нам не встретились работы, посвященные практическому опыту создания и внедрения комплексной системы планирования ресурсного обеспечения лечебно-диагностического процесса в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ).

В связи с этим на основании «Номенклатуры работ и услуг в здравоохранении», утвержденной заместителем министра здравоохранения и социального развития России от 12.07.2004 г., клинико-экспертной комиссией Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии (УрНИИДВиИ) Росмедтехнологий была разработана, утверждена приказом директора института и внедрена в работу клиники «Номенклатура медицинских услуг, оказываемых в ФГУ УрНИИДВиИ Росмедтехнологий». Внутриучрежденческий документ, созданный на базе федерального, обеспечивает в настоящее время работу в едином информационном пространстве и общепринятой нормативной базе, отражающей перечень работ и услуг в здравоохранении на всей территории РФ, входящих в стандарты оказания специализированной медицинской помощи населению, протоколы ведения больных, а также являющихся неотъемлемой частью новых методик выполнения сложных и комплексных медицинских услуг, отвечающих современным лицензионным требованиям и условиям, таблицю оснащения специализированных медицинских учреждений. «Номенклатура медицинских услуг, оказываемых в ФГУ УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» прежде всего отражает лечебно-диагностические возможности лечебного учреждения и уровень доступности специализированной дерматовенерологической помощи, содержит все услуги, доступные к реализации в институте. В ней представлены следующие разделы:

1. Консультации, приемы, посещения в рамках курса лечения, постконсультативные посещения.
2. Манипуляции врачебные и медсестринские (простые и сложные услуги).
3. Физиотерапевтические методы (простые услуги).
4. Ультразвуковые исследования (простые и сложные услуги).
5. Лабораторные исследования:
 - биохимические исследования (простые и сложные услуги);
 - иммунологические исследования (простые и сложные услуги);
 - исследования клинической лаборатории (простые и сложные услуги);
 - культуральные исследования — исследования на хламидии методом культуральной диагностики на клетках McCoу (простые и сложные услуги);
 - микробиологические исследования (простые и сложные услуги);

- ПЦР диагностика (простые и сложные услуги);
- серологические исследования (простые и сложные услуги).

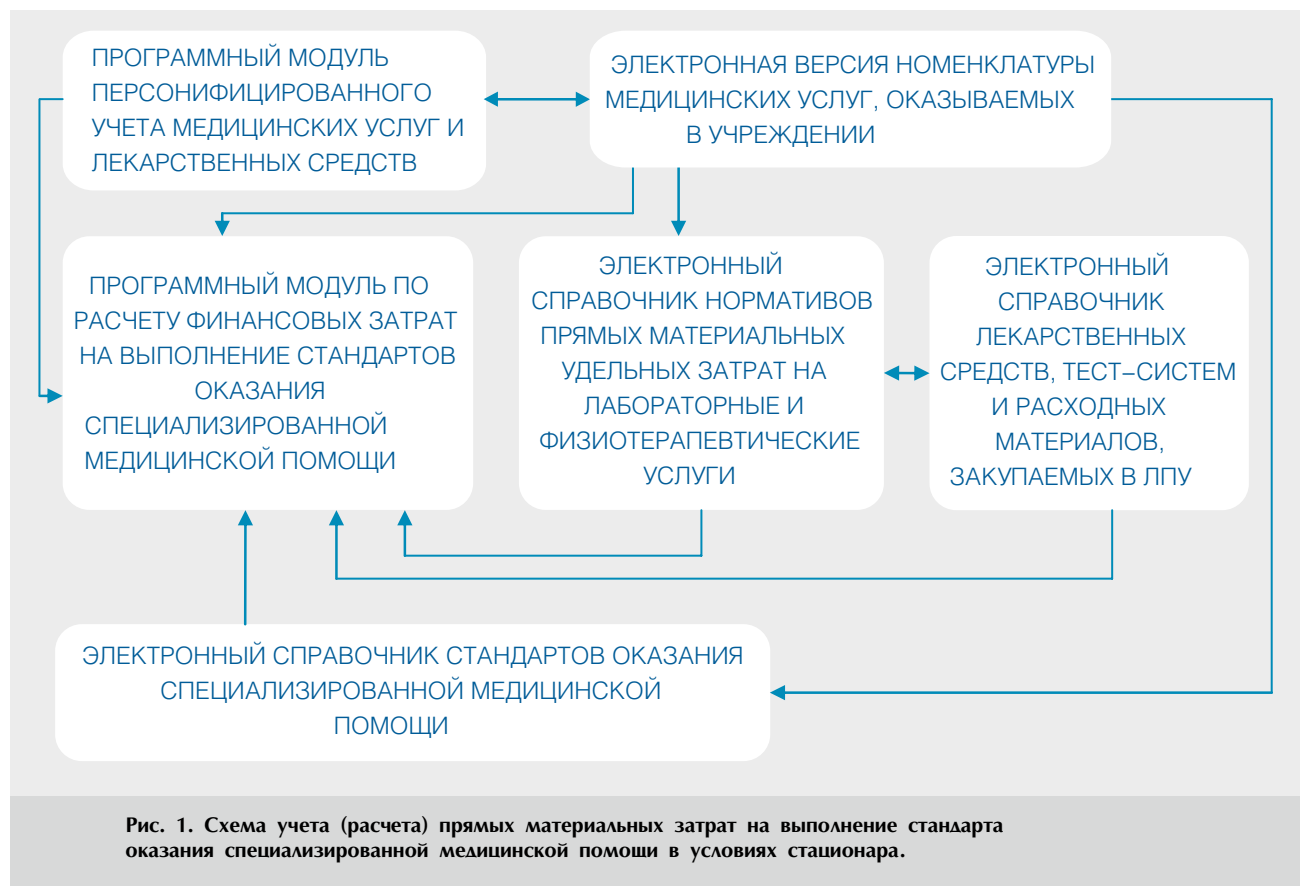
Все разделы прошли экспертную оценку в подразделениях института, непосредственно производящих медицинские лечебно-диагностические услуги, утверждение на клинико-экспертной комиссии института в составе Номенклатуры. Таким образом, «Номенклатура медицинских услуг, оказываемых в ФГУ УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» представляет собой открытую систему, элементы которой поддаются корректировке и дополнению, что особенно важно в условиях быстроразвивающихся медицинских технологий методов диагностики и лечения. В созданной электронной версии Номенклатуры возможно введение новых разделов, простых медицинских услуг, входящих в состав новых современных методик исследований и лечения, через их утверждение клинико-экспертной комиссией и введение приказом руководителя лечебного учреждения в состав Номенклатуры, и последующий учет новых услуг по вновь присвоенным кодам. Номенклатура услуг обеспечивает единую систему оценки экономических характеристик медицинских действий, способствует обеспечению взаимодействия отдельных подразделений ЛПУ, а также с другими ЛПУ, участвующими в процессе оказания медицинской помощи.

На следующем этапе работы была разработана и внедрена программа персонифицированного учета медицинских услуг и лекарственных средств, позволяющая проводить мониторинг и анализ спектра и объема лечебно-диагностических услуг, схем терапии (на госпитальном этапе лечения) и на этом основании формировать оценку расходов на лечение одного пациента. Программа обеспечивает функционирование системы классификаций (клинической и в соответствии с МКБ-Х), содержит указание цифровых кодов услуг, оказываемых в учреждении (в соответствии с разделами Номенклатуры).

Созданная в ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий» программа персонифицированного учета лечебно-диагностических услуг инсталлирована в локальной сети учреждения и является одной из составляющих информационной системы института.

Схема взаимодействия всех элементов единой информационной системы управленческого учета, позволяющей учитывать прямые материальные затраты на выполнение стандартов оказания специализированной медицинской помощи в условиях стационара, представлена на рис. 1.

Настраиваемые отчеты программы позволяют разделить массив информации по оказанным услугам: в соответствии с нозологическими формами заболеваний по МКБ-Х по основному и сопутствующим заболеваниям, осложнениям, а также моделям пациента в составе выделенных, при необходимости, шифров основного диагноза (клинический диагноз); в соответствии с совокупностью законченных случаев и ко-



личеством фактически оказанных простых, сложных и комплексных услуг.

В целях автоматического расчета стоимости всех затрат на расходные материалы с учетом нормативов их использования при оказании всего спектра лабораторных и физиотерапевтических простых и сложных услуг был создан электронный справочник нормативов прямых удельных материальных затрат по результатам сплошного калькулирования оказанных медицинских услуг. Все нормативы прямых удельных материальных затрат разработаны в лабораториях и отделениях, непосредственно производящих медицинские услуги, на основании действующих нормативных документов, инструкций и методических рекомендаций, утверждены клинико-экспертной комиссией, введены приказом руководителя учреждения в работу ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий».

Расчет стоимости специализированной медицинской помощи больным хроническими дерматозами в стационаре производился с учетом выполнения стандартов в полном объеме. Расчет затрат на медицинские услуги, оказываемые за счет средств федерального бюджета, осуществлялся строго в соответствии с «Инструкцией по расчету стоимости медицинских услуг», утвержденной Министерством здравоохранения РФ и Российской академией медицинских наук 10.11.1999 г. № 01-23/4-10, 01-02/41, и в соот-

ветствии с Главой VII «Методики расчета затрат на медицинские услуги» из «Номенклатуры работ и услуг в здравоохранении» — сплошное калькулирование по всей «Номенклатуре медицинских услуг, оказываемых в ФГУ «УрНИИДВиИ Росмедтехнологий». При расчетах также использовались «Методические указания по совершенствованию оплаты медицинских услуг, планированию и использованию ресурсов в учреждениях здравоохранения федерального подчинения», утвержденные приказом Минздрава РФ и Российской академии медицинских наук № 70/14 «О повышении эффективности использования финансовых средств в учреждениях здравоохранения федерального подчинения» от 28 февраля 2000 г.

С этой целью было создано приложение к вышеописанной программе персонализированного учета медицинских услуг и лекарственных средств, которое позволяет учитывать все составляющие стандарта оказания медицинской помощи по различным моделям пациентов.

При стратегическом планировании ресурсного обеспечения стационарного этапа оказания медицинской помощи в специализированных ЛПУ в объеме полного выполнения стандартов необходимо учитывать врачебные трудозатраты (врачей-дерматологов и врачей-лаборантов) в УЕТ, трудозатраты среднего медицинского персонала



(в дерматологическом отделении и в лабораториях) в условных единицах трудозатрат (УЕТ), суммарную стоимость лекарственного обеспечения, необходимого на курс лечения больного, суммарную стоимость расходных материалов, используемых в лабораториях и физиотерапевтическом отделении, а также стоимость затрат на койко-день, износа оборудования, косвенных расходов за расчетный период (рис. 2).

В процессе перспективного планирования деятельности ЛПУ для руководителя важной представляется информация о затратах на полное выполнение учрежденческого стандарта лечения и обследования больного с той или иной нозологией. При практическом использовании программного модуля по расчету финансовых затрат на выполнение в полном объеме стандартов оказания специализированной медицинской помощи больным с различными нозологическими формами есть техническая возможность учитывать:

- фонд рабочего времени (врачебного и среднего медицинского персонала для стационарного отделения и лаборатории в отдельности);
- различные варианты подбора лечебно-диагностических услуг, включая как из обязательного,

так и из дополнительного перечня медицинских услуг в стандартах оказания медицинской помощи больным хроническими дерматозами;

- расходные материалы и нормативы их использования при оказании лабораторных услуг, стоимость которых может быть рассчитана автоматически, исходя из нормативов прямых удельных материальных затрат на оказание медицинских услуг;
- уровень индексации цен на расходные материалы и лекарственные средства с учетом инфляции;
- необходимость дополнения перечня лекарственных средств;
- дополнительно введенные услуги в протокол ведения больных, в номенклатуру медицинских услуг, оказываемых в учреждении, утвержденных клинико-экспертной комиссией (КЭК).

В качестве примера приводим расчет составляющих стандарта оказания стационарной медицинской помощи больным распространенной формой атопического дерматита (АД) в стадии обострения в пересчете на количество пациентов с данной патологией (269), госпитализированных за 2006 календарный год. Анализ количества медицинских услуг, соответс-

твующих обязательному объему клинической и лабораторной диагностики, проводился с учетом частоты предоставления услуги и среднего количества услуг на 1 случай госпитализации. Общее количество оказываемых медицинских услуг на 1 случай госпитализации больного с распространенной формой АД (помимо медицинских услуг, входящих в стоимость койко-дня) составило 87, на 269 случаев госпитализации — 23 430 медицинских услуг, которым соответствовало 8086,1 УЕТ врачей и 24 505,9 УЕТ среднего медицинского персонала.

Расчет затрат на тест-системы и расходный медицинский материал проводился с учетом:

- необходимого количества на 1 случай госпитализации;
- общего числа больных (в количестве от одной упаковочной единицы);
- цены за упаковку тест-систем и расходных материалов (за единицу складского учета). Общая стоимость тест-систем и расходного материала, необходимых для проведения лабораторного обследования, составила 105 487,28 руб.

Расчет затрат на медикаменты (из перечня лекарственных средств обязательного ассортимента) проводился с учетом:

- частоты назначения препаратов;
- дозы лекарственного средства на один прием (в количестве от одной упаковочной единицы);
- кратности приема или введения препарата;
- ориентировочной дневной дозы препарата;
- средней длительности курса лечения данным лекарственным средством;
- эквивалентной курсовой дозы;
- количества препарата, необходимого для лечения общего числа больных по данному стандарту (количество упаковочных единиц);
- цены за упаковку лекарственного препарата в системе складского учета.

Общая стоимость медикаментов обязательного лекарственного ассортимента, необходимых для лечения 269 больных распространенной (неосложненной) формой АД, составила 465 214,47 руб. Подобный расчет проведен по всем наиболее часто встречающимся нозологическим формам, которые составили 84,1% всех случаев госпитализации больных дерматозами, обусловив 84,4% всех койко-дней дерматологического отделения. В сводном отчете по расчету затрат на выполнение стандартов медицинской помощи больным дерматозами приведены данные об общем количестве плановых койко-дней, необходимых для реализации полного объема стандартов оказания медицинской помощи. Для 2159 пациентов перечисленными ранее нозологиями этот показатель составил 40 943 койко-дня. Далее в сводном отчете в автоматическом режиме подсчитываются общее количество случаев госпитализации, общие трудозатраты врачей и среднего медицинского персонала отдельно для дерматологического и физиотерапевтического отделений и лабо-

раторных подразделений, сумма всех затрат на лекарственные средства, тест-системы и расходные материалы по результатам сплошного калькулирования оказанных медицинских услуг. Общие трудозатраты врачей клиники и лабораторий на оказание медицинской помощи 2159 пациентам в объеме стандарта составили 80 404,7 УЕТ, суммарные трудозатраты среднего медицинского персонала клиники и лабораторий составили 227 639,1 УЕТ.

Принцип формирования сводного отчета расходов на выполнение в полном объеме стандартов по лечебному учреждению подразумевает сплошное калькулирование материальных затрат и трудозатрат врачей и медицинского персонала по всем составляющим стандартам по всем функциональным подразделениям ЛПУ (рис. 3).

Все вышеуказанные разделы сводных отчетов формируют основные бюджеты затрат на оказание медицинских услуг: 1. годовой бюджет заработной платы учреждения (с учетом реестра необходимых трудозатрат в разрезе подразделений и должностей), 2. годовой бюджет лекарственных средств и расходных материалов (рис. 4). Для более точного планирования стоимости оказания стандарта медицинской помощи необходимо учитывать категорию исполнителя каждой простой и сложной медицинской услуги. В связи с этим приложения программы содержат рабочие

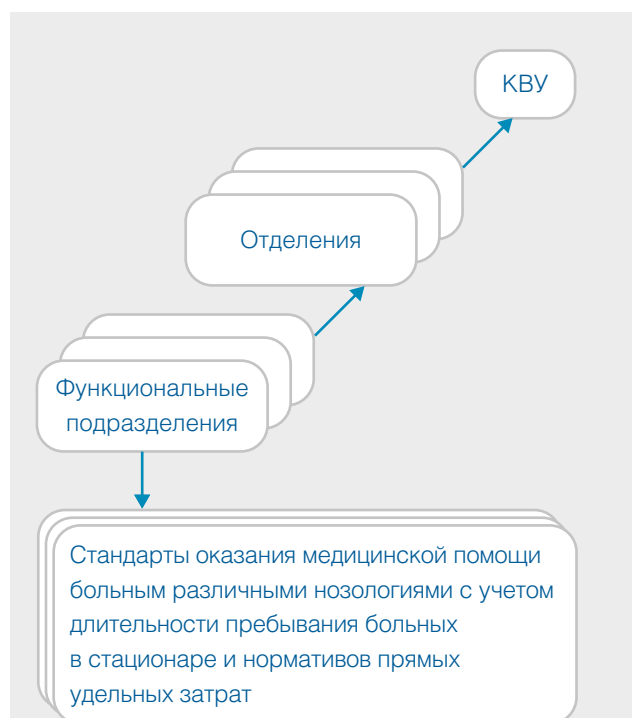


Рис. 3. Принцип формирования сводного отчета медицинской составляющей расходов на выполнение в полном объеме стандартов по лечебному учреждению (без косвенных затрат различных уровней).

электронные справочники по штатному расписанию и коечному фонду стационарных отделений.

Сводный отчет по необходимым штатным нормативам в целях выполнения государственного задания (по стандартам) содержит реестр медицинских должностей (врачи-дерматовенерологи, врачи-ла-

боранты, средний медицинский персонал клиники и лабораторного отдела) с учетом разрядности. Реестр должностей включается в единую информационную систему обеспечения деятельности планово-экономической службы медицинского учреждения для формирования штатного расписания и расчета

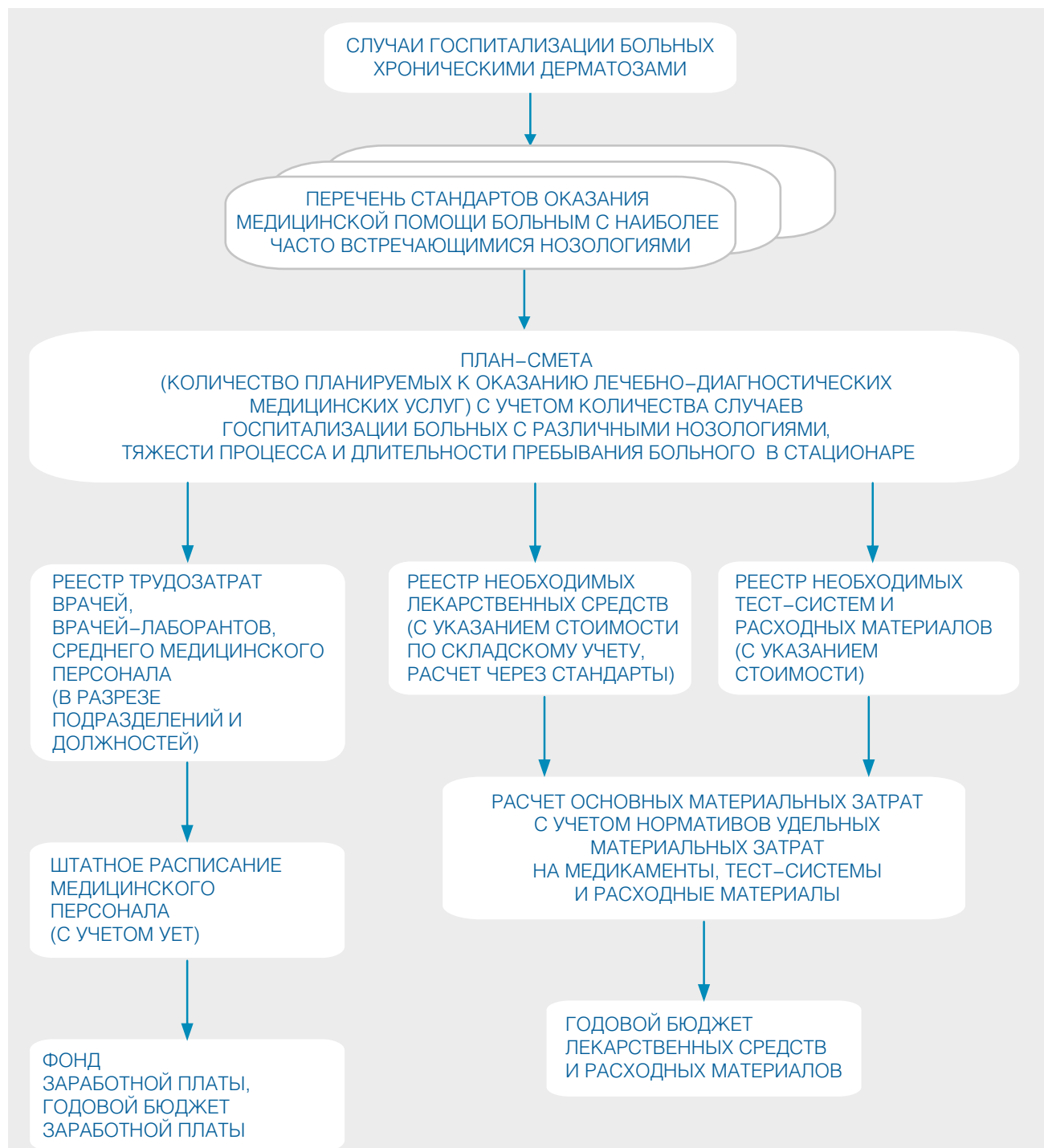
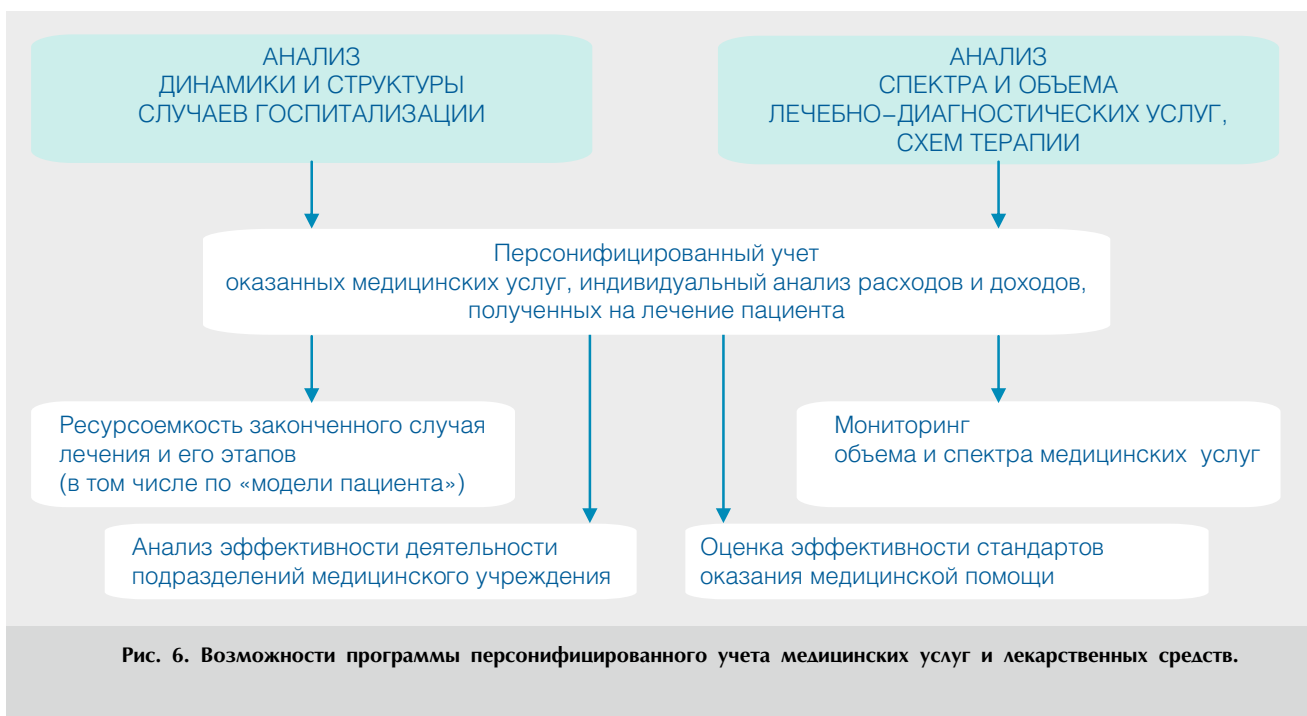


Рис. 4. Схема формирования годовых бюджетов заработной платы медицинского персонала и лекарственных средств и расходных материалов.



заработной платы врачебного и медсестринского персонала учреждения.

Расчет затрат на выполнение стандартов медицинской помощи, кроме годового бюджета заработной платы и годового бюджета лекарственных средств и расходных материалов, должен также учитывать косвенные расходы различных уровней — расходы на осуществление хозяйственной деятельности, управление, оказание услуг, которые не могут быть прямо отнесены на стоимость медицинских услуг. В состав косвенных расходов мы включали заработную плату общеучрежденческого персонала, прочие расходы, которые могут быть рассчитаны исходя из фактических затрат за прошлый период.

К косвенным расходам относятся те виды затрат, которые необходимы для обеспечения деятельности учреждения, но не потребляемы не-

посредственно в процессе оказания медицинской услуги (рис. 5):

- оплата труда общеучрежденческого персонала;
- начисления на оплату труда общеучрежденческого персонала;
- хозяйственные затраты (затраты на материалы и предметы для текущих хозяйственных целей, на канцелярские товары, инвентарь и оплату услуг, включая затраты на текущий ремонт и т. д.);
- затраты на командировки и служебные разъезды;
- затраты, связанные с амортизацией (износ) зданий, сооружений и других основных фондов, непосредственно не связанных с оказанием медицинских услуг;
- прочие затраты.

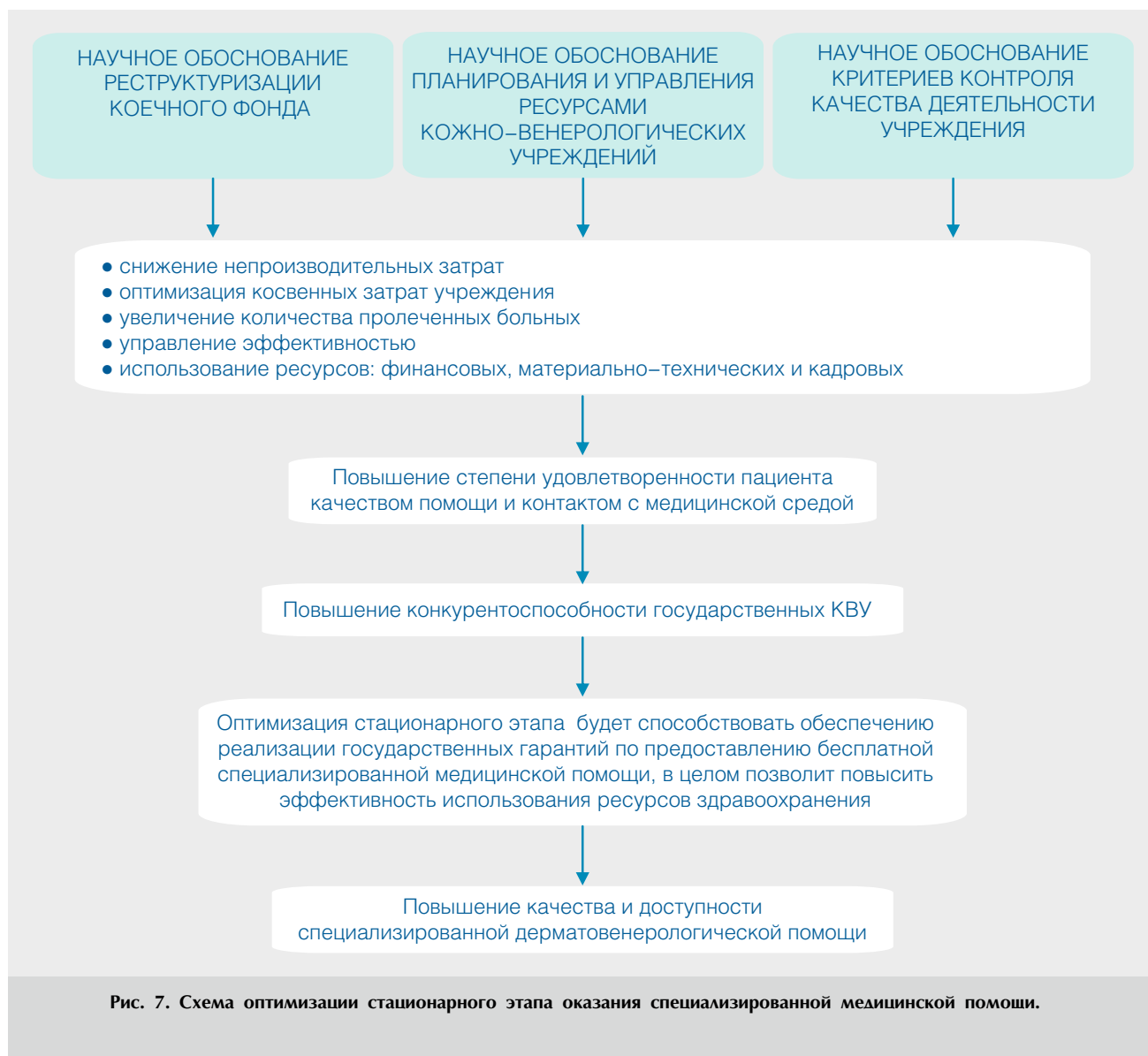


Рис. 7. Схема оптимизации стационарного этапа оказания специализированной медицинской помощи.

Все виды бюджетов по косвенным расходам рассчитываются планово-экономической группой учреждения с участием профильных подразделений.

Проведенные в соответствии с вышеуказанной схемой расчеты по планированию годового бюджета медицинского обеспечения работ позволяют научно обосновать систему рационального управления и планирования ресурсного (материально-технического и финансового) обеспечения объемов дерматовенерологической помощи и способствуют решению задач повышения медицинской, социальной и экономической эффективности деятельности КВУ (рис. 6).

Анализ необходимых финансовых затрат на выполнение стандартов оказания медицинской помощи в полном объеме, проведенный с использованием системы мониторинга объема и спектра оказываемых медицинских услуг и лекарственных средств, а также с применением методологии расчета стоимости законченного случая лечения, позволяет руководителю планировать затраты на организацию лечебно-диагностического процесса, повысить эффективность управления ресурсами КВУ, научно обосновать практические механизмы повышения качества работы стационарных отделений, что в конечном счете способствует обеспечению реализации государственных гарантий по предоставлению бесплатной специализированной медицинской помощи с учетом необходимых населению объема и спектра медицинских услуг дерматовенерологического профиля (рис. 7). Кроме того, при современном процессе стандартизации отечественной медицины и деятельности учреждений здравоохранения разработанная в ФГУ «УрНИИ-ДВиИ Росмедтехнологий» компьютерная программа и ее приложения могут служить инструментом для пересмотра нормативов бюджетной медицины и расчетов с внебюджетными организациями.

Заключение

Представленные программные модули «Расчет стоимости выполнения стандартов оказания дерматовенерологической помощи» и «Персонифицированный учет медицинских услуг и лекарственных средств» универсальны. Методология расчетов воспроизводима и при внедрении в работу КВУ требует лишь адаптации к действующей учрежденческой номенклатуре медицинских услуг и к утвержденным стандартам оказания медицинской помощи больным дерматозами и ИППП (учитывает квалификационный уровень КВУ, устанавливающий кратность и объем обследования, перечень лекарственных средств обязательного и дополнительного ассортиментов).

Использование методологии расчета стоимости стандартов оказания медицинской помощи больным дерматозами в объеме одного законченного случая лечения (с учетом полного возмещения затрат) позволяет руководителю КВУ провести медико-экономический анализ объема трудозатрат врачей-дерматовенерологов, врачей-лаборантов, среднего медицинского пер-

сонала, затрат на расходные материалы, тест-системы и лекарственные средства. Анализ и обоснование стоимости законченного случая лечения с достигнутой эффективностью, проводимые с использованием вышеуказанных инструментов, дают руководителю объективное обоснование корректировки взаиморасчетов с территориальными фондами обязательного медицинского страхования.

В настоящее время сохраняется потребность населения в стационарной дерматовенерологической помощи, что обусловлено широким распространением хронических форм дерматозов, устойчивых к терапии, вызывающих инвалидизацию, снижающих качество жизни больных, обуславливающих значительные экономические потери ввиду большого количества дней нетрудоспособности по причине заболеваний кожи. Объективный анализ и планирование структуры качества и стоимости лечебно-диагностической деятельности позволяют научно обоснованно подойти к реструктуризации коечного фонда дерматовенерологической службы, способствующей повышению эффективности и доступности специализированной медицинской помощи населению.

Литература

1. Вялков А.И. Оценка эффективности деятельности учреждений здравоохранения. Главврач 2005; 3: 25–33.
2. Кубанова А.А., Тихонова Л.И. Национальная стратегия дерматовенерологической службы по сохранению и укреплению здоровья населения. Материалы IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. М.; 2005; 1: 3.
3. Стародубов В.И., Флек В.О. Эффективность использования финансовых ресурсов при оказании медицинской помощи населению Российской Федерации. М.: ИД Менеджер здравоохранения, 2006; 198.
4. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В. К вопросу об эффективном управлении ресурсным обеспечением КВУ. Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции. Екатеринбург 2007; 3–4.
5. Кузнецов П.П., Стуколова Т.И., Кирбасова Н.П. О повышении эффективности использования финансовых средств в учреждениях здравоохранения федерального подчинения. Экономика здравоохранения 2001; 1: 40–42.
6. Кирбасова Н.П. Значение персонифицированного учета медицинских услуг в условиях многоканального финансирования на примере Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. Экономика здравоохранения 2004; 2: 40–42.
7. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В. Организационно-процессуальные аспекты оказания дерматовенерологической помощи в условиях реформирования здравоохранения. Екатеринбург; Изд-во Уральского университета 2007; 274.
8. Зырянов А.В., Колосова А.Ю., Самкова Н.П. Ценообразовательная политика медицинского центра в условиях рыночных отношений. Информационное письмо. Екатеринбург 1997; 47.
9. Шипова В.П. Методика расчета стоимости и тарифа на оказание медицинской помощи. М.; 1994; 38.
10. Шамшурина Н.Г. Методы расчета цены медицинской услуги. Здравоохранение 2006; 2: 161–171.
11. Духанина И. В. Затраты труда медицинского персонала и качество медицинской помощи. Здравоохранение 2005; 8: 31–40.
12. Концепция развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации (одобрена постановлением Правительства РФ от 5 ноября 1997 г. № 1387).

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ИНФЕКЦИЯМ, ПЕРЕДАВАЕМЫМ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН В 1996–2005 ГГ.

ТАИШЕВА Л.А., МИНУЛЛИН И.К., ХАМИТОВА Р.Я., ВАФИНА Г.Г.

Epidemiological environment in the field of STD in the Republic of Tatarstan in 1996–2005.

TAISHEVA L.A., MINULLIN I.K., KHAMITOVA R.YA., VAFINA G.G.

Автономная благотворительная некоммерческая организация «Новый век»;
Городской кожно-венерологический диспансер, Казань;
Казанский медицинский университет;
Республиканский кожно-венерологический диспансер, Казань

За 10 лет в республике произошло снижение заболеваемости ИППП, прежде всего сифилиса и гонореи, и более существенное в городах. На фоне уменьшения уровня заболеваемости ИППП среди других возрастных групп значительно возросла доля лиц в возрасте 20–29 лет, что совпадает с эпидемиологическими данными по ВИЧ-инфекции. Уязвимыми группами по ИППП, в том числе по ВИЧ-инфекции, являются девушки-подростки и женщины, занимающиеся коммерческим сексом.

Ключевые слова: ИППП, ВИЧ-инфекция, работницы коммерческого секса.

The STD incidence has drastically declined in the Republic for the ten-year period, first of all, the incidence of syphilis and gonorrhoea, and mainly in urban areas. Against the background of the decreased share of other age groups in the STD incidence, the share of people aged 20–29 has substantially increased. This matches the epidemiological data on the HIV infection. The adolescent girls and women engaged in commercial sex belong to the vulnerable groups in terms of STDs including the HIV infection.

Key words: STD, HIV infection, commercial sex workers.

В Российской Федерации пик заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), в последнее десятилетие пришелся на 1999 г. (798,3 случая на 100 000 населения), а в Республике Татарстан (РТ) — на 1996–1998 гг. В последующие годы определилось постепенное снижение уровня заболеваемости ИППП. Вместе с тем наблюдаемое, по официальным данным, с 1999 г. в России снижение заболеваемости в определенной мере расценивается как искусственное. С одной стороны, оно произошло из-за внесения изменений в отчетную форму № 9 «Сведения о заболеваниях, передаваемых преимущественно половым путем, грибковых кожных заболеваниях и чесотке», ограничивающих список учитываемых инфекций, таких как уrogenитальный кандидоз, бактериальный вагиноз и уреаплазмоз. С другой стороны, часть больных предпочли обследование и лечение в сети негосударственных медицинских учреждений, где не налажена система учета и отчетности по ИППП [1].

В то же время уровень заболеваемости ИППП в России на сегодняшний день существенно превышает показатели европейских стран. В 2005 г.

в Республике Татарстан был зарегистрирован достаточно высокий уровень заболеваемости ИППП — 21 073 случая, из которых 37,4% выявлены в Казани и 17,3% — в Набережных Челнах. Следовательно, более половины случаев заболеваемости ИППП приходится на жителей двух крупных городов республики.

За 10 лет в столице республики заболеваемость ИППП уменьшилась в 1,5 раза (с 1031,3 до 708,4 случая на 100 000 населения), сифилисом и гонореей — соответственно в 4,6 раза (с 284,4 до 61,3 случая на 100 000 населения) и в 1,8 раза (с 206 до 111,3 случая на 100 000 населения) (рис. 1–3). Более резкий спад наблюдался во втором по численности населения городе республики — Набережных Челнах: заболеваемость ИППП снизилась в 2,6 раза, сифилисом — в 10,7 раза и гонореей — в 3,1 раза.

В сельской местности Республики Татарстан заболеваемость сифилисом и гонореей в 90-е годы прошлого века традиционно регистрировалась реже, чем в городах, и снижение ее уровня также было меньшим — соответственно в 2,7 и в 1,5 раза (см. таблицу). Различия между заболеваемостью горожан и сельчан к настоящему времени стали существенно меньшими, особенно в отношении сифилиса. Эти тенденции отмечены исследователями и в других регионах [2].

Таблица

Заболееваемость сифилисом и гонореей в Республике Татарстан на 100 000 населения

Нозология	1996		2005	
	село	город	село	город
Сифилис	122,4	313,5	45,0	54,7
Гонорея	62,6	255,3	40,6	114,4

Характерной особенностью современного периода является выраженное изменение структуры ИППП. Одновременно с определенным снижением заболеваемости сифилисом имеет место значительный рост ИППП «нового поколения» [3]. Подобная ситуация наблюдается и в Республике Татарстан. С 1996 г. на фоне снижения заболеваемости сифилисом и гонореей все большую значимость приобретает рост случаев урогенитального герпеса, папилломавирусной инфекции и хламидиоза, доля которых в структуре ИППП увеличилась в 2,6 раза.

На протяжении анализируемых лет среди пациентов с ИППП наблюдается тенденция уменьшения доли лиц в возрасте 0–17 лет (с 5,0 до 3,4%), 18–19 лет (с 15,6 до 12,0%), 30–39 лет (с 23,7 до 19,4%) и 40 лет и старше (с 16,7 до 15,4%) при статистически значимом увеличении доли лиц возрастной группы 20–29 лет (с 43,8 до 53,2%; $p < 0,01$).

Половой состав больных ИППП, несмотря на некоторые колебания по годам и населенным пунктам, за 10 лет практически не изменился — мужчины составили 32,4–43,7%. Однако углубленный анализ по возрастным группам и отдельным нозологиям выявил, что в настоящее время среди детей и под-

ростков значительно чаще болеет сифилисом и гонореей женская часть населения. Так, в 2005 г. среди больных сифилисом в возрасте до 17 лет 68,9% составляли женщины. В старших возрастных группах доля женщин уменьшается до 45,2%. Предполагается, что одной из причин превалирования среди детей и подростков с ИППП девочек являются ранние половые связи, вовлечение их в секс-бизнес.

Опросы по специально разработанным анкетам 318 работниц коммерческого секса (РКС), проведенные в 2000 г. и 2005 г. на улицах Казани, показали, что доля РКС, указавших в анамнезе ИППП, за 5 лет практически не изменилась (14,8–16%). В то же время количество РКС, которым «приходилось прибегать к медицинскому лечению» гонореи, за 5 лет возросло с 17 до 21,9%, сифилиса — с 14 до 26,6%, хламидиоза — осталось на прежнем уровне — 10–12%, трихомониаза — уменьшилось с 20 до 7%. Некоторое несоответствие приведенных данных, по-видимому, объясняется неискренностью ответов респондентов.

Своевременное выявление и лечение ИППП снижает и случаи ВИЧ-инфицирования [6]. Если в 2001 г. в Республике Татарстан у 41 ВИЧ-инфицированного были выявлены и ИППП, то в 2005 г. это

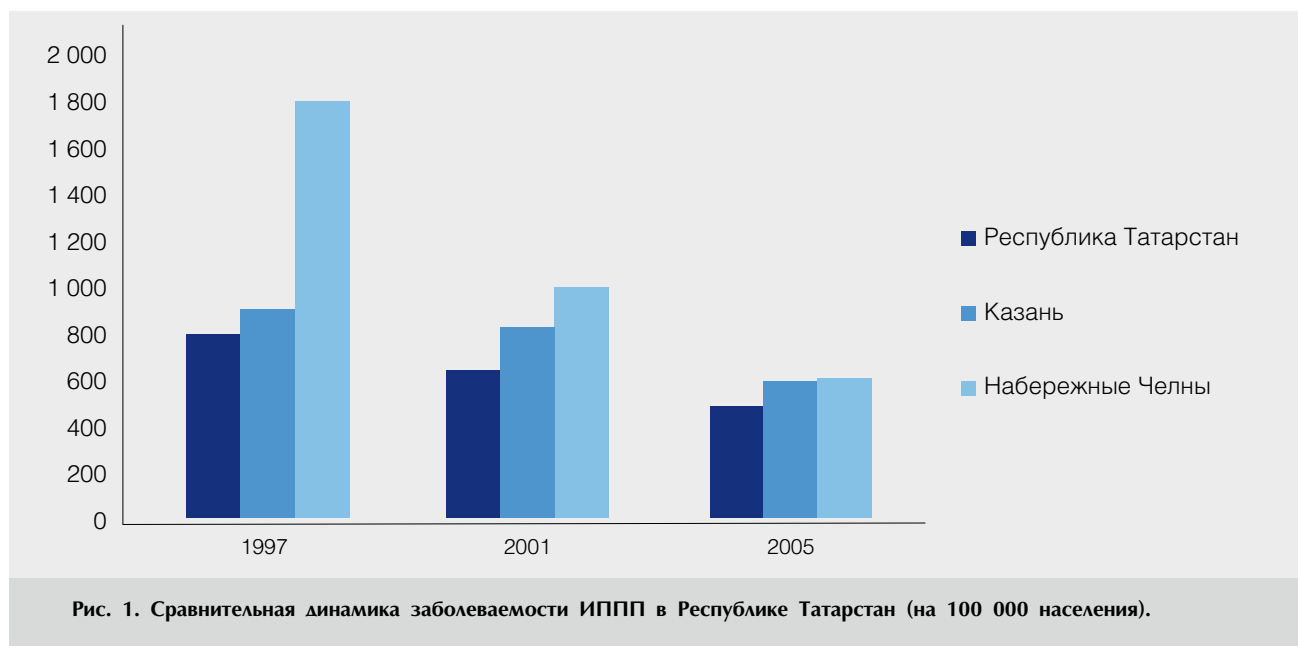


Рис. 1. Сравнительная динамика заболеваемости ИППП в Республике Татарстан (на 100 000 населения).

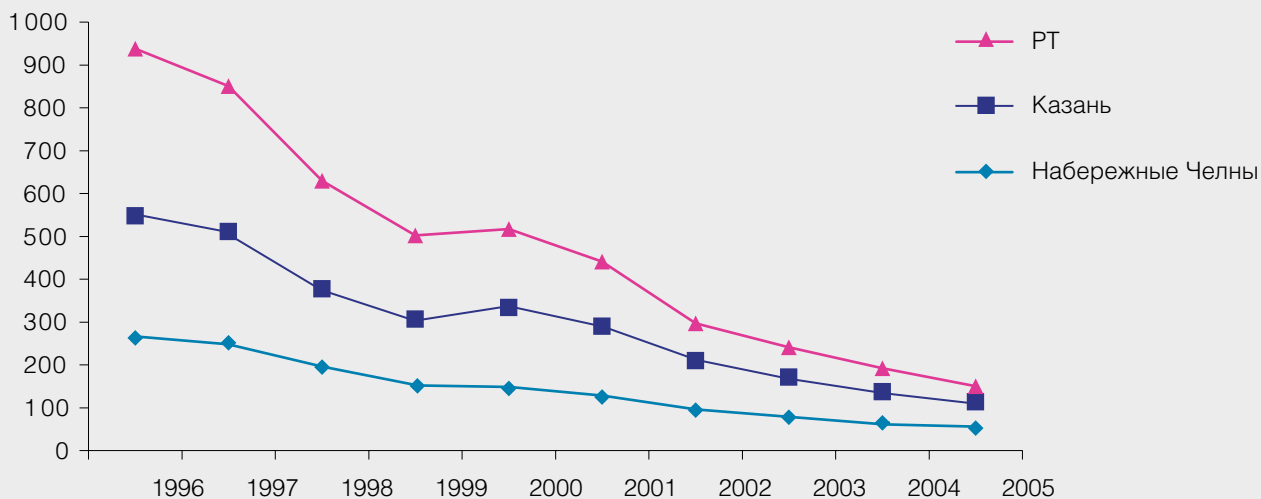


Рис. 2. Заболеваемость сифилисом в городах Республики Татарстан, на 100 000 среднегодового населения.

число составило 145, из них 71 случай — в Казани, 25 случаев — в Набережных Челнах.

Первый случай ВИЧ-инфекции в Республике Татарстан был выявлен в 1986 г., и несколько лет заболеваемость ограничивалась одним случаем в год. В 1996 г. выявилось несколько случаев, в последующие годы наблюдалось в начале ежегодное нарастание: в 1997 г. — 13 случаев, в 1998 г. — 20, в 1999 г. — 190, в 2000 г. — 800, в 2001 г. — 2710. Следовательно, пик числа впервые зарегистрированных случаев пришелся на 2001 г. В дальнейшем количество заразившихся за год лиц стало снижаться: в 2002 г. — 1464 случая, в 2003 г. — 919,

в 2004 г. — 732, в 2005 г. — 739. По итогам 2005 г. Республика Татарстан находится на 24-м месте среди субъектов РФ по распространенности ВИЧ-инфекции. Основную часть ВИЧ-инфицированных, как и в случае с ИППП, составляют лица в возрасте 20–29 лет (64,5%). Из общего числа ВИЧ-инфицированных с установленным путем передачи в 20,7% случаев заражение произошло половым путем. С 2000 г. доля лиц, заразившихся половым путем, увеличилась с 5,0 до 50,4%. Среди ВИЧ-инфицированных в республике преобладают безработные и работающие лица; выявляемость среди школьников и учащихся средних и высших учебных заведе-

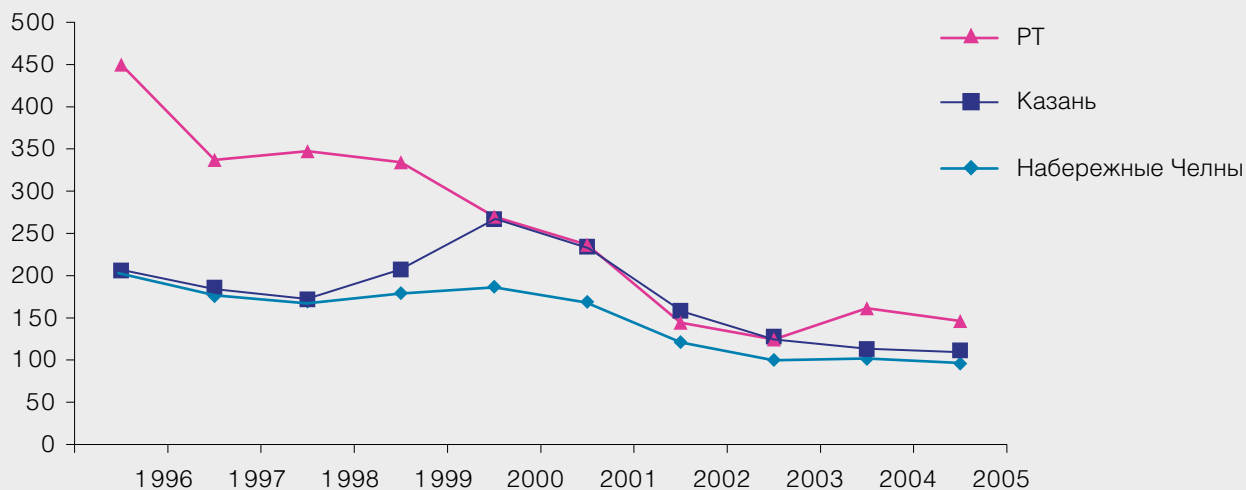


Рис. 3. Заболеваемость гонореей в городах Республики Татарстан, на 100 000 постоянного населения.

ний на два–три порядка ниже. Статистическая обработка показателей заболеваемости за 2000–2005 гг. показала, что, несмотря на ежегодные колебания, число ВИЧ-инфицированных безработных достоверно уменьшается, тогда как число ВИЧ-инфицированных работающих лиц и учащихся сохраняется на одном уровне.

В 2000 г. при опросе РКС указала на наличие ВИЧ-инфекции 1 респондентка, тогда как в 2005 г. — уже 9 (3,5%). При добровольном ВИЧ-тестировании обратившихся в Центр дозорного эпиднадзора за социально обусловленными инфекциями среди РКС (Казань) положительный результат был получен у 6%. ИППП выявили у 65% обследованных в центре РКС. Следовательно, распространенность ИППП и ВИЧ-инфекции среди женщин, занятых в коммерческом сексе, на порядок и более превышает аналогичный показатель в общей популяции.

Увеличение в последние годы среди РКС числа ВИЧ-инфицированных, больных сифилисом и гонореей может объясняться учащением случаев рискованного поведения. При опросе в 2000 г. все уличные РКС указали, что пользуются презервативами (83% — постоянно и 17% — от случая к случаю), тогда как в 2005 г. при последнем половом акте не использовали презерватив 14,3%, так как у 18,3% «не имелось в наличии», у 22,4% «не желал использовать партнер», у 4,5% — «условия, в которых происходил контакт, не позволяли использовать презерватив», а 6% посчитали ненужным («не было проникающего контакта»).

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения определила работу с уязвимыми группами приоритетным направлением в совер-

шенствовании контроля и профилактики ИППП и ВИЧ-инфекции в рамках эпидемиологического надзора второго поколения. Результаты нашего исследования позволяют отнести к группе повышенного и высокого риска по ИППП прежде всего жителей крупных городов обоого пола в возрасте 20–29 лет, и в первую очередь женщин, занятых в коммерческом секс-бизнесе. В этой связи практические рекомендации по работе с данным контингентом, адаптированные к российским условиям периода переходной экономики, нуждаются в дальнейшей разработке.

Литература

1. Иванова М. А., Лосева О. К. Развитие эпидемиологической ситуации по ИППП в России за последние 10 лет (1994–2004). Российский журнал кожных и венерологических болезней 2006; 3: 55–56.
2. Вислобоков А. В. Медико-социальные проблемы сифилиса у жителей сельской местности (на примере Орловской области). Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.33. Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова. М., 2006; 39.
3. Тарасова М. А., Коновалов О. Е. Реализация целевых комплексных программ в группах поведенческого риска как ведущий метод профилактики инфекций, передаваемых половым путем. Региональные проблемы охраны и пути укрепления общественного здоровья в современных условиях: Материалы межрегиональной науч.-практ. конф. Пенза, 2003; 2: 68–73.
4. Профилактика урогенитальных инфекций как фактор снижения риска заражения ВИЧ: Краткий обзор. ТОП-медицина 1998; 1: 30–31.
5. Флеминг Д. Т., Вассерхайт Дж. Н. Влияние других заболеваний, передаваемых половым путем, на половую передачу ВИЧ-инфекции: от эпидемиологической синергии к политике и практике здравоохранения. ИППП 1999; 5: 7–19.
6. Parker K. A., Koumans E. H., Hawkins R. V. et al. Providing low-cost sexually transmitted diseases services in two semi-urban health centers in Central African Republic (CAR): characteristics of patients and patterns of health care-seeking behavior. Sex Transm Dis 1999; 26: 9: 508–516.

Поступила в редакцию 16.04.2007

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ, АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ВИТИЛИГО УЗКОПОЛОСНЫМ СРЕДНЕВОЛНОВЫМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 311 НМ. МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ № ФС-2006/250 ОТ 15 АВГУСТА 2006 ГОДА

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

Представлена новая эффективная медицинская технология лечения больных псориазом, атопическим дерматитом и витилиго, основанная на применении узкополосного средневолнового ультрафиолетового излучения диапазона В с длиной волны 311 нм. По эффективности данная технология незначительно уступает фотохимиотерапии, являющейся одним из основных методов лечения указанных заболеваний, в то же время она более безопасна, может применяться в детском возрасте, а у больных витилиго позволяет получить более однородную репигментацию очагов поражения. Технология может использоваться в кожно-венерологических диспансерах, медицинских центрах, больницах, поликлиниках, санаториях и предназначена врачам дерматовенерологам, физиотерапевтам, педиатрам и другим специалистам, занимающимся указанной 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, профессор, д. м. н. В. А. Самсонов, вед. научн. сотр., д. м. н. В. А. Волнухин, ст. научн. сотр., к. м. н. Д. В. Прошутинская, ст. научн. сотр., к. м. н. О. В. Надгериева, мл. научн. сотр., к. м. н. О. В. Выборнова, врач Е. Е. Царегородцева, аспирант М. М. Бутарева.

Рецензенты. Начальник кафедры дерматовенерологии ГИУВ МО РФ, д. м. н., профессор В. В. Гладыко, д. м. н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ ММА им. И. М. Сеченова Н. Н. Потекаев.

Введение

Медико-социальная значимость псориаза, атопического дерматита и витилиго обусловлена большой распространённостью данных заболеваний, частой встречаемостью в детском возрасте и сре-

ди трудоспособного населения, упорным, хроническим течением. Учитывая повышенную чувствительность больных дерматозами к различным внешним факторам, актуальным остается поиск лечебных средств, обладающих минимальным количеством побочных реакций. В этой связи применение немедикаментозных, в том числе физиотерапевтических, методов является предпочтительным по сравнению с медикаментозными.

Для лечения больных псориазом, атопическим дерматитом и витилиго традиционно используют методы ультрафиолетовой терапии: селективную средневолновую фототерапию (длина волны 280–320 нм) и ПУВА-терапию (сочетанное воздействие псораленовыми фотосенсибилизаторами и длинноволновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 320–400 нм).

В последние годы в зарубежных работах появились данные, свидетельствующие об эффективности лечения различных хронических дерматозов ультрафиолетовым излучением узкополосного средневолнового диапазона с длиной волны 311 нм (Ferguson J., 1999; Njoo M. D. et al., 2000; Reynolds N. J. et al., 2001; Scherschun L. et al.; 2001; Dawe R. S. et al., 2003; Natta R. et al., 2003; Ibbotson S. H. et al., 2004). В отечественной практике данная технология практически не применяется.

По сравнению с селективной фототерапией предлагаемая технология является не только более эффективной, но и обладает меньшим количеством побочных реакций, в частности менее выраженным эритемогенным действием.

В отличие от ПУВА-терапии узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия более безопасна (не требует применения фотосенсибилизаторов, в связи с чем не вызывает фотосенсибилизации кожи и глаз, воздействия на печень и почки и развития катаракты) и может применяться в детском возрасте, а у больных витилиго позволяет получить более однородную репигментацию очагов поражения.

Показания к использованию медицинской технологии

Псориаз: вульгарная форма.

Атопический дерматит: эритемато-сквамозная, эритемато-сквамозная с лихенизацией, лихеноидная, пруригоподобная формы.

Витилиго: вульгарная, фокальная, акрофациальная, сегментарная формы.

Противопоказания к использованию медицинской технологии

Непереносимость ультрафиолетового излучения, заболевания, сопровождающиеся повышенной чувствительностью к свету (пигментная ксеродерма, альбинизм, системная красная волчанка, синдром Горлина, дерматомиозит, трихотиодистрофия, синдром Блюма, синдром наследственного диспластического невуса, синдром Кокейна, порфирии), наличие в настоящее время или в прошлом меланомы или рака кожи, предраковые поражения кожи, применение фотосенсибилизирующих средств, сильное повреждение солнечными лучами, возраст менее 7 лет.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

Ультрафиолетовая кабина «Waldmann UV-7001K» (рег. номер 98/647) производства фирмы Herbert Waldmann GmbH & Co (Германия) с использованием ламп F85/100 W — TL 01, генерирующих излучение в диапазоне волн 310–315 нм с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм, а также другая фототерапевтическая аппаратура с аналогичными техническими характеристиками, разрешенная к применению в медицинской практике.

Описание медицинской технологии

Начальную дозу облучения назначают в зависимости от типа кожи (по классификации Т. Б. Фитцпатрика), степени загара и индивидуальной чувствительности больного к применению средневолнового ультрафиолетового излучения. Для определения последней у пациента с помощью биодозиметра Горбачёва определяют индивидуальную биодозу (минимальную эритемную дозу, МЭД). Начальная доза облучения составляет 50–70% МЭД.

У больных псориазом облучения обычно начинают с дозы 0,1–0,2 Дж/см², в дальнейшем разовую дозу повышают каждую процедуру или каждую 2-ю процедуру на 0,1 Дж/см². При появлении эритемы кожи дозу оставляют постоянной. Процедуры проводят 3–4 раза в неделю, количество процедур на курс колеблется от 15 до 35.

У больных атопическим дерматитом облучения начинают с дозы 0,05–0,2 Дж/см². При отсутствии эритемы разовую дозу повышают каждую процедуру или через процедуру на 10–30%. Облучения проводят 3–4 раза в неделю, количество процедур на курс колеблется от 15 до 35.

Продолжительность курса у больных псориазом и атопическим дерматитом индивидуальна и зависит от чувствительности больного к лечению, а также динамики кожного процесса. Указанную терапию можно проводить на фоне общепринятого медикаментозного лечения, включающего применение десенсибилизирующих и антигистаминных препаратов, витаминов, микроэлементов, наружных средств.

У больных витилиго облучения начинают с дозы 0,2–0,25 Дж/см², процедуры проводят с режимом 2–3 раза в неделю. Каждую последующую процедуру разовую дозу увеличивают на 5–20% до появления слабой или умеренно выраженной транзиторной эритемы. В дальнейшем при наличии эритемы разовую дозу оставляют постоянной, при отсутствии эритемы дозу увеличивают на 5–20%. На курс назначают от 20 до 100 процедур.

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения

В процессе проведения узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии возможно возникновение преходящей эритемы, зуда, пигментации и сухости кожи. Указанные явления быстро разрешаются после снижения дозы облучения или временной отмены процедур. Для уменьшения зуда и сухости кожи во время курса рекомендуют использование увлажняющих и смягчающих средств.

Эффективность использования медицинской технологии

Лечение больных псориазом

Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (311 нм) проведена 42 больным вульгарным псориазом (19 мужчинам и 23 женщинам) в возрасте от 15 до 53 лет (средний возраст 30 лет) с длительностью заболевания от 1 месяца до 35 лет (средняя длительность заболевания — 11 лет). Площадь поражения кожного покрова составляла от 20 до 80%.

Для оценки тяжести псориазического процесса использовали индекс PASI. По тяжести заболевания пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа включала 19 больных с легкой и средней степенью тяжести (индекс PASI 6–20 баллов), вторая группа — 23 больных с тяжелым течением псориаза (индекс PASI 20 баллов и выше).

Начальная доза облучения в зависимости от типа кожи составляла 0,1–0,3 Дж/см². Пациенты получали процедуры 3–4 раза в неделю. Количество процедур на курс колебалось от 14 до 32 (в среднем 23).

Фототерапию проводили в комплексе с лечением медикаментозными средствами: гемодез 400 мл в/в капельно № 6, раствор глюконата кальция 10% 10 мл в/м № 10 или раствор тиосульфата натрия 30% 10 мл в/в № 5, супрастин или фенкарол внутрь

3 р/сут 10–14 дней; наружно: 5% нафталановая мазь, 3% салициловая мазь, крем Унны.

В 1-й группе (легкая и средняя степень тяжести течения заболевания) средние значения количества процедур на курс, максимальной и кумулятивной доз излучения составили соответственно 22 процедуры, 1,9 Дж/см² и 21,8 Дж/см², во 2-й группе (тяжелое течение) — 24 процедуры, 2,5 Дж/см² и 30,2 Дж/см² соответственно.

Положительный эффект от лечения наблюдали у всех больных. В 1-й группе клиническая ремиссия достигнута у 16 (84,2%) пациентов, значительное улучшение — у 3 (15,8%). Во 2-й группе клиническая ремиссия достигнута у 15 (65,2%), значительное улучшение у 5 (21,7%), улучшение у 3 (13%) пациентов.

Среднее значение индекса PASI после лечения снизилось в 1-й группе с 13,3 до 0 баллов ($p < 0,001$), во 2-й группе — с 28,4 до 0,2 балла ($p < 0,001$).

Из побочных реакций у 9 (21,4%) больных наблюдали эритему, у 3 (7,1%) — зуд кожи.

Лечение больных atopическим дерматитом

Под наблюдением находилось 32 больных торпидным atopическим дерматитом (20 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 8 до 59 лет (средний возраст 28 лет) с длительностью заболевания от 3 до 40 лет (средняя длительность 22 года). У 24 больных была лихеноидная форма заболевания, у 8 — эритематосквамозная с лихенизацией. Степень тяжести патологического процесса оценивали с использованием индекса SCORAD. Значения индекса SCORAD до лечения колебались от 56,4 до 74,8 балла, среднее значение индекса составляло 62,9 балла.

Начальная доза облучения варьировала от 0,05 до 0,1 Дж/см² (средняя 0,07 Дж/см²), максимальная

доза — от 0,24 до 1,6 Дж/см² (средняя 0,8 Дж/см²). Процедуры проводили 3–4 раза в неделю. На курс лечения больные получали от 12 до 35 процедур (в среднем 21 процедуру) с суммарной курсовой дозой облучения от 1,7 до 30,1 Дж/см² (в среднем 11 Дж/см²). Из дополнительных средств назначали капельное введение физиологического раствора, внутривенные инъекции 30% раствора тиосульфата натрия, антигистаминные таблетированные препараты (супрастин, фенкарол), наружно — местные кортикостероидные мази слабой или умеренной активности (крем Элоком, мазь Локоид), 3% пасту АСД, крем Унны.

После лечения клиническое выздоровление достигнуто у 4 (12,5%) больных, значительное улучшение — у 8 (25%), улучшение — у 12 (37,5%), эффект отсутствовал — у 8 (25%) пациентов. Среднее значение индекса SCORAD после лечения снизилось с 62,9 до 30 баллов ($p = 0,012$).

В процессе лечения у 8 (25%) больных наблюдали развитие умеренной эритемы, у 8 (25%) — усиление зуда, у 4 (12,5%) — сухость кожи. У 4 (12,5%) пациентов в середине курса отмечали временное обострение кожного процесса. Все эти явления разрешились после небольшого перерыва в лечении и последующего уменьшения дозы облучения.

Лечение больных витилиго

Лечение получили 54 больных витилиго (39 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 10 до 62 лет (средний возраст 28 лет). Длительность заболевания составляла от 4 месяцев до 42 лет (средняя длительность 11 лет). Вулгарная форма заболевания диагностирована у 46 (85,2%) больных, сегментарная — у 3 (5,5%), фокальная — у 2 (3,7%),



акрофациальная — у 2 (3,7%), универсальная — у 1 (1,9%). Площадь поражения колебалась от 0,3% до 95% поверхности тела (в среднем 14,7%).

Начальная доза облучения варьировала от 0,2 до 0,3 Дж/см² (средняя 0,24 Дж/см²), максимальная доза — от 0,52 до 4,12 Дж/см² (средняя 2,1 Дж/см²). Процедуры проводили 2–3 раза в неделю. Всего на курс лечения больные получали от 15 до 127 процедур (среднее количество 68) с суммарной курсовой дозой облучения от 8,2 до 307 Дж/см² (средняя 101 Дж/см²). Указанную терапию назначали в виде монотерапии, из дополнительных средств применяли лишь увлажняющие кремы.

Эффективность лечения определяли по следующим критериям. За улучшение принимали восстановление пигментации кожи на площади, составляющей не менее 15–50% от первоначальной площади очагов витилиго, за значительное улучшение — репигментацию более 50% площади поражения. Отсутствие эффекта констатировали при восстановлении пигмента на площади, занимающей менее 15% исходной площади очагов.

В целом по группе после проведенного лечения наблюдали статистически значимое уменьшение средней площади пораженной кожи с 14,7% до 6,6% ($p < 0,001$). По окончании курса фототерапии значительное улучшение констатировано у 24 (44,4%) больных, улучшение — у 21 (38,9%). Эффект отсутствовал у 9 (16,7%) пациентов. У 33 пациентов курс лечения включал 50 процедур и более. Среди них значительное улучшение наблюдали у 21 (63,6%) больного, улучшение — у 10 (30,3%), отсутствие эффекта — у 2 (6,1%).

Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия оказалась эффективной при всех формах заболевания. В отличие от ПУВА-терапии (основного существующего метода лечения витилиго) она не приводила к образованию резкого контраста между вновь пигментированной, пораженной и видимо здоровой кожей.

Лечение всеми пациентами переносилось хорошо. У большинства больных в процессе терапии наблюдали незначительную эритему, у 19 пациентов — умеренно выраженную эритему. Семеро

больных (13%) жаловались на зуд, 5 больных (9,3%) отмечали соответственно жжение и гиперпигментацию кожи, 3 пациента (5,6%) — чувство жара и сухость кожи. Указанные явления быстро разрешались после снижения дозы облучения или временной отмены процедур.

Последующее наблюдение в течение 3,5 лет показало, что возникшая в процессе лечения репигментация кожи сохранялась у 77% больных.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии больных псориазом, атопическим дерматитом и витилиго. Достоинствами метода являются хорошая переносимость лечения как взрослыми, так и детьми и относительная безопасность. Кроме того, у больных витилиго данный метод, в отличие от ПУВА-терапии, позволяет получить косметически удовлетворительную репигментацию очагов поражения без образования резкого контраста между вновь пигментированной, пораженной и видимо здоровой кожей.

Внедрение новой технологии в практику повысит эффективность и увеличит безопасность терапии больных псориазом, атопическим дерматитом и витилиго, позволит проводить эффективное лечение заболеваний у детей.

Литература

1. Dawe R. S., Cameron H., Yule S. et al. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 148(6): 1194-1204.
2. Ferguson J. The use of narrowband UV-B (tube lamp) in the management of skin disease. *Arch Dermatol* 1999; 135:5:589-590.
3. Ibbotson S. H., Bilsland D., Cox N. H. et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004; 151:2: 283-297.
4. Natta R., Somsak T., Wisuttida T., Laor L. Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:3:473-476.
5. 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.
6. Reynolds N. J., Franklin V., Gray J. C. et al. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2012-1016.
7. Scherschun L., Kim J. J., Lim H. W. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:999-1003.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ МЕТОДОМ ПУВА-ВАНН. МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ № ФС-2006/251 ОТ 15 АВГУСТА 2006 ГОДА

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

Аннотация

Представлено описание высокоэффективной технологии лечения больных псориазом, заключающейся в сочетанном применении ванн с фотосенсибилизаторами фурукумаринового ряда и длинноволнового ультрафиолетового излучения (УФА диапазон, длина волны 320–400 нм). Данный вид лечения псориаза предлагается в практику отечественного здравоохранения впервые. ПУВА-ванны по эффективности не уступают традиционной ПУВА-терапии, однако в отличие от неё позволяют избежать побочных эффектов, возникающих при приёме фотосенсибилизаторов фурукумаринового ряда внутрь или наружном их нанесении в виде спиртовых растворов и кремов. Предлагаемая медицинская технология может использоваться в кожно-венерологических диспансерах, медицинских центрах, больницах, поликлиниках, санаториях и предназначена для врачей-дерматовенерологов и физиотерапевтов.

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, профессор, д. м. н. В. А. Самсонов, вед. научн. сотр., д. м. н. В. А. Волнухин, ст. научн. сотр. к. м. н. М. Б. Жилова, врач Е. Е. Царегородцева, аспирант И. В. Кравцова (ГУ ЦНИКВИ Росздрава).

Рецензенты. Заведующий кафедрой кожных и венерических болезней РМАПО, д. м. н., профессор Э. А. Баткаев. Заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФУВ РГМУ, д. м. н., профессор Ю. С. Бутов.

Введение

До настоящего времени этиология, патогенез и лечение псориаза остаются актуальными вопросами дерматологии. Важность проблемы обусловлена ростом заболеваемости в молодом возрасте, преобладанием распространенных и резистентных к терапии форм, недостаточной изученностью механизмов развития заболевания.

Одним из наиболее эффективных методов лечения псориаза является ПУВА-терапия. При традиционной ПУВА-терапии фотосенсибилизаторы фурукумаринового ряда назначают внутрь (в виде таблеток и капсул) или наружно (в виде спиртовых растворов и кремов). Однако приём фотосенсибилизирующих препаратов внутрь может вызывать ряд побочных реакций, таких как диспепсические явления, катаракта, депрессия, головная боль, головокружения. Применение фотосенсибилизаторов в виде спиртовых растворов и кремов предполагает нанесение их только на очаги псориаза, что создает определенные трудности при обработке множественных поражений небольшого размера, поскольку в таких случаях высока вероятность попадания препарата на окружающую здоровую кожу и развития при последующем облучении гиперпигментации и фототоксических реакций на участках, свободных от высыпаний.

Согласно зарубежным публикациям, фотосенсибилизаторы фурукумаринового ряда могут обладать высокой терапевтической эффективностью при использовании их в виде ванн (Calzavara-Pinton P. G. et al., 1994; Kersch M. et al., 1994; L'fil M. et al., 1997; Fairlie C. et al., 1998; Behrens S. et al., 1999; Cooper E. J. et al., 2000). В России данный вид лечения ранее не применялся.

В зарубежной практике для проведения ПУВА-ванн применяют препараты, содержащие 8-метоксипсорален, 5-метоксипсорален и 4,5', 8-триметилпсорален. Единственным отечественным фурукумариновым фотосенсибилизатором является препарат аммифурин, выпускаемый в виде таблеток и наружного спиртового раствора. Он представляет собой смесь трех фурукумаринов (изоимпинеллина, бергаптена и ксантотоксина), чем принципиально отличается от зарубежных аналогов. Данные о возможности использования аммифурина в виде ванн в литературе отсутствуют.

В ГУ ЦНИКВИ Росздрава разработана и предложена для практического применения новая эффективная технология лечения больных псориазом ПУВА-ваннами с использованием отечественного фурукумаринового фотосенсибилизатора аммифурина. Применение ПУВА-ванн с водным

раствором аммифурина исключает развитие системных побочных эффектов, возникающих при приеме фотосенсибилизатора внутрь. В отличие от локальной ПУВА-терапии с наружным нанесением спиртового раствора аммифурина, применение препарата в виде ванн позволяет равномерно распределять фотосенсибилизатор на пораженной и окружающей здоровой коже и тем самым уменьшить риск развития гиперпигментации и фототоксических реакций на участках, свободных от высыпаний.

Показания к использованию медицинской технологии

1. Вульгарный псориаз.
2. Ладонно-подошвенный псориаз.

Противопоказания к использованию медицинской технологии

Абсолютные

Непереносимость фотосенсибилизаторов фурукумаринового ряда или ультрафиолетового излучения; заболевания, связанные с повышенной чувствительностью к свету (пигментная ксеродерма, альбинизм, красная волчанка, синдром Горлина, дерматомиозит, синдром Блюма, синдром наследственного диспластического невуса, синдром Кокейна, порфирии), наличие рака кожи или меланомы в настоящее время и в анамнезе, беременность.

Относительные

Лечение в прошлом ионизирующим излучением, сопутствующая иммуносупрессивная терапия, предраковые поражения кожи, применение других фотосенсибилизаторов (в том числе фотосенсибилизирующих пищевых продуктов и косметических средств), пузырчатка, буллезный пемфигоид, сильное повреждение солнечными лучами, детский возраст.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

Фотосенсибилизатор фурукумаринового ряда «Аммифурин» в виде 0,3% спиртового раствора для местного применения (ЗАО «Фармцентр ВИ-ЛАР», Россия, рег. номер 83/914/9), а также другие фурукумариновые препараты, разрешенные к применению в медицинской практике.

Ванна полимерная для лечебных процедур с минеральными водами всех типов ВЛ- «ЛечМР» (ГУП «ЛЕЧМИНРЕСУРСЫ», Россия, рег. номер 29/06070901/6089-03) или другие ванны с аналогичными характеристиками, разрешенные к применению в медицинской практике.

Ультрафиолетовая кабина Waldmann UV-7001K (рег. номер 98/647), укомплектованная лампами

для ПУВА-терапии F85/100 W-PUVA, прибор ультрафиолетовый UV/PUVA-180 (200) (рег. номер 98/648), укомплектованный лампами для ПУВА-терапии F15 T8 PUVA и F8 T5 PUVA производства фирмы Herbert Waldmann GmbH & Co (Германия), а также другая фототерапевтическая аппаратура с аналогичными техническими характеристиками, разрешенная к применению в медицинской практике.

Описание медицинской технологии

Для приготовления водного раствора аммифурина используют официальный 0,3% спиртовой раствор препарата. Концентрация фотосенсибилизатора в ванне составляет 1 мг/л, температура воды — 36–37°C, продолжительность ванны — 15 минут. При распространенных поражениях кожи назначают общие ванны с водным раствором аммифурина и последующим облучением всего тела (общие ПУВА-ванны), при поражении отдельных участков проводят местные ванны с последующим локальным облучением данных областей (локальные ПУВА-ванны).

Облучения длинноволновым ультрафиолетом проводят непосредственно после ванны (предварительно кожу пациента насухо вытирают полотенцем). Начальную дозу облучения назначают в зависимости от типа кожи (по классификации Т. Б. Фитцпатрика), степени загара и индивидуальной чувствительности больного к сочетанному применению аммифурина и длинноволнового ультрафиолета.

Для определения последней у пациента с помощью биодозиметра Горбачёва на предплечье или ягодице проводят фототестирование с определением минимальной фототоксической дозы (МФД). Фототестирование осуществляют непосредственно после применения ванны с водным раствором аммифурина, проводя облучение в возрастающих дозах. Для больных с 1–2 типом кожи дозирование проводят в диапазоне доз: 0,5–1,0–1,5–2,0–2,5–3,0 Дж/см². Для больных с 3–4 типом кожи облучение проводят в диапазоне доз: 0,6–1,2–1,8–2,4–3,0–3,6 Дж/см².

Начальная доза длинноволнового ультрафиолетового облучения составляет для больных с I и II фототипом кожи 25–30% от МФД или 0,3–0,4 Дж/см², для больных с III и IV фототипом — 30–40% от МФД или 0,5–0,6 Дж/см². Как при общих, так и при локальных ПУВА-ваннах облучения проводят 3–4 раза в неделю. На курс обычно назначают 20–25 сеансов. Разовую дозу увеличивают на 25–30% от МФД или на 0,3–0,5 Дж/см². При режиме облучений 3 раза в неделю дозу повышают каждую процедуру, при режиме облучений 4 раза в неделю — каждую процедуру или каждую вторую процедуру. Максимальная доза облучения для 1–2 типа кожи составляет 4,0 Дж/см², для 3–4 типа кожи — 8,0 Дж/см².

При локальных ПУВА-ваннах у 4 (20 %) больных отмечали сухость кожи, у 1 (5 %) пациента — эритему, у 1 (5 %) — зуд кожи.

Перечисленные явления разрешались после небольшого перерыва в лечении и последующего уменьшения дозы облучения.

Таким образом, разработанная технология лечения больных псориазом ПУВА-ваннами обладает высокой эффективностью и позволяет избежать побочных реакций, свойственных традиционной ПУВА-терапии, таких как диспепсические явления, катаракта, депрессия, головная боль, головокружения, фототоксические реакции, гиперпигментация кожи, в связи с чем может применяться больным, имеющим противопоказания к традиционной ПУВА-терапии.

Внедрение ПУВА-ванн в практику позволит повысить эффективность и качество лечения больных псориазом — уменьшить побочные реакции, улучшить отдаленные результаты лечения, расширить возможности оказания лечебной помощи пациентам, имеющим противопоказания к традиционной ПУВА-терапии.

Литература

1. Behrens S., von Kobyletzki G., Gruss C., Reuther T., Altmeyer P., Kerscher M. PUVA-bath photochemotherapy (PUVA-soak therapy) of recalcitrant dermatoses of the palms and soles. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15:2:47-51.
2. Calzavara Pinton PG., Ortel B., Honigsmann H., Zane C., De Panfilis G. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology* 1994; 189:3:256-259.
3. Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter JA. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:2:111-114.
4. Fairlie C., Baldwin L., Vear L., Rogers C. Bath PUVA: an effective treatment for psoriasis. *Dermatol Nurs* 1998; 10:4:285-289.
5. Kerscher M., Lehmann P., Plewig G. [PUVA bath therapy. Indications and practical implementation]. *Hautarzt* 1994; 45:8:526-528.
5. L ftl M., Degitz K., Plewig G., R cken M. Psoralen bath plus UV-A therapy: possibilities and limitations. *Arch Dermatol* 1997; 133:1597-1603.

СОВРЕМЕННЫЕ ЗАЩИТНЫЕ СРЕДСТВА КОЖИ И ТЕХНОЛОГИИ ИНАКТИВАЦИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

СЕЛИССКИЙ Г.Д., ИЗМЕРОВА Н.И., ХУБИЕВА З.К., ЛЕПШОКОВА Ф.В., ХЕЙДАР С.А., ЧИКИН В.В.

Modern protective dermatological agents and technologies for inactivation of occupational allergens

SELISSKY G.D., IZMEROVA N.I., KHUBIEVA Z.K., LEPSHOKOVA F.V., KHEIDAR S.A., CHIKIN V.V.

НИИ медицины труда РАМН, Москва;
Карачаево-Черкесская технологическая академия, Черкесск

Барьерные кремы — классические средства индивидуальной защиты кожи. Традиционная концепция экранирования кожи пленкообразователями уступила место рестабиллизации эпидермального барьера гидратантами. Эмоллиенты в сложных композициях гидратантных кремов способствуют гидратации рогового слоя, восстановлению липидного синтеза фосфолипидной структуры клеточных мембран, редуцируя перкутанную абсорбцию экзогенных раздражителей. Назначением поверхностно-активных веществ в составе кремов является своевременное удаление с кожного покрова производственных раздражителей, без влияния на барьерные функции. Этиопатогенетическая технология, основанная на инактивации химических аллергенов, представлена в композициях комплексообразователями и ионообменными полимерами. Безопасность и качество гидратантных кремов регламентируется международными стандартными нормативами.

Ключевые слова: гидратанты, эмоллиенты, поверхностно-активные вещества, инактиваторы, композиции.

Barrier creams are classical skin protectors. A traditional concept of skin screening with filming agents has given way to restabilization of epidermal barrier with hydratants. Emollients in complex compositions of hydratant creams facilitate the hydration of horny layer and the recovery of lipid synthesis in phospholipid structure of cell membranes thus decreasing the percutaneous absorption of exogenous irritants. The task of surface-active agents in cream composition is an early removal of industrial irritants from skin not affecting its barrier functions. The ethiopathogenic technique based on the inactivation of chemical allergens is presented in formulations with complexing agents and ion-exchange polymers. The safety and quality of hydratant creams are regulated by international standard specifications.

Key words: hydratants, emollients, surface-active agents, inactivators, compositions.

Средства индивидуальной защиты сохраняют важное место в системе профилактических технологий, являясь, как принято в странах Евросоюза, неотъемлемой частью обустройства рабочего места. Н.Ф. Измеров [1] считает разработку средств индивидуальной защиты кожи (кремов, моющих средств) с инактивирующими и антимикотическими свойствами одной из этических проблем биомедицинских исследований в медицине труда.

Причины профессиональных заболеваний кожи в 40% случаев обусловлены отсутствием или неудовлетворительным состоянием средств индивидуальной защиты кожи [2]. Они дополняют кожезащитные свойства перчаток при воздействии слабых растворов кислот, щелочей, детергентов, смазочно-охлаждающих жидкостей и там, где перчатки неудобны в использовании. Барьерные кремы рассматриваются как невидимые перчатки для защиты кожи от внешних химических раз-

дражителей. Они применимы и для нездоровой кожи.

Профессиональный протективный уход за кожей важен не только с точки зрения профессиональной дерматологии, но также это прерогатива Европейской логистики как основное требование охраны труда. Барьерные кремы — классические протекционные средства — основные факторы первичной, вторичной и даже третичной профилактики в плане индивидуальной защиты кожи.

Заслуживает внимания концепция трехступенчатого интеграционного процесса применения защитных средств и щадящего ухода за кожей, последовательного применения кремов Excipial protect, Excipial repair и Excipial clean [3,4].

Основные качественные характеристики составных ингредиентов защитных увлажняющих смачивающих (moisturizers) кремов представлены в многочисленных публикациях [5–19]. Согласно традиционной классификации дерматологические защитные средства разделяют на средства, создающие химико-физический барьер с соответствующими гидрофильными и гидрофобными основами, и средства, восстанавливающие нормаль-

ные функции кожи, чему отдается предпочтение. В прошлом использовались мазевые пленкообразователи типа нерастворимых в воде смол (бутадиенполимеризат и т. п.), водорастворимого силиката натрия и т. п. На рынок приходит новая генерация барьерных и протективных кремов. Концепция экранирования кожи уступает место новому подходу — рестаблизации собственного компактного эпидермального барьера.

В странах Европейского союза защитные кремы юридически классифицируются, с одной стороны, наряду с косметическими, с другой — могут рассматриваться и как лекарственные вещества. Они в компетенции Европейской косметической легисляции и директивы.

Дерматокосметические средства способствуют гидратации рогового слоя, редуцируют перкутанную абсорбцию экзогенных раздражителей. Восстановление влажности кожи является приоритетной целью защитных и косметических веществ. При этом используется липофильный комплекс для усиления или восстановления липидного синтеза, фосфолипидного бимолекулярного слоя, составляющего структурную основу клеточной мембраны, способствующий постоянному возобновлению эпидермального барьера, чей гомеостаз регулируется балансом между клеточной пролиферацией и программным клеточным апоптозом. Физико-химические характеристики барьерных кремов должны исходить из требований токсикологии, переносимости и приемлемости в соответствии с требованиями международной стандартизации. Они не должны содержать фармакологических продуктов, растворителей и т. п. В традиционных композициях типа эмульсий масло в воде и вода в масле вводятся вещества эмлиенты (липиды), биологически активные вещества, консерванты, инактиваторы, фрегрены и т. п. В сложные композиции барьерных кремов вводятся различные ингредиенты, соответственно — глицерол, парафины, озокерит, воск, цетилстеарилалкоголь, цинк оксид, полисилоксан, изопропилмирикат, изопропилпальмитат, сорбитол, каолин, моноэфир стеариновой и амидной кислот, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт со стеариловым радикалом, цитрат натрия, цетомакрогаль, масло канолы, масло жожоба (*Simondsia chinensis*), мочевины, глицерил стеарат, кокоил изотионат, цетеарил алкоголь, алюминий хлоргидрат, соли ЭДТА, полифосфаты, алоэ и др. Липиды образуют инертную окклюзионную эпикутанную мембрану. При этом липофильная пленкообразующая эмульсия типа вода в масле не резорбируется, создает окклюзирующий слой, редуцирует потерю воды, что особенно важно при сухой коже, хронических дерматозах. Эмлиенты оказывают выраженное смачивающее действие. Гидратанты, содержащие масло канолы, полисорбат, молочную кислоту, каприлтриглицериды, диметикон, поливинилпирроли-

дон, мочевины, ацетилованный ланолин и т. п., проникая в роговой слой, усиливают гидратацию, уменьшают воспаление, шелушение и др. В то же время богатые липидами вещества, свободные от детергентов и консервантов, не представляют опасности сенсibiliзирующего действия [20].

Известны зарубежные рыночные барьерные кремы на основе эмульсий масло в воде и вода в масле: травобон, стокодерм, равви, марли скин, пламин, кералаг, рейнол, Aquagardvi Drygard, керодекс, плютект, эй-церин, церидаль, липогель, составы Exciprial, Sewi-San; моющие средства: лордин, ландур, мидрапон и т. п., которые не получили однозначной оценки, хотя они в определенной степени отвечают своему назначению.

Предложены также дерматопротекторы: имплан на основе табельного средства ИНН-10, содержащий комплекс лантана, триэтиленгликоль, эплан на основе лантана в полиоксигликоле, а также каратан на основе аминокислотного набора кератинопротеинов.

Проведено испытание ряда образцов защитных и моющих препаратов, в том числе зарубежного производства с типовой их рецептурой, выполненной в соответствии с международными стандартами [21]. Среди них: Sewi-San T — безжировая пленочная гидрофильная защитная мазь на глицериновой основе, содержащая гидролизованный кожезащитный белок-панель, кремневую кислоту, полиэтиленгликоль; Sewi-San F — гидрофобный защитный крем, в состав которого вошли: изопропилмирикат, панель, окись цинка, каолин, ланолин, сульфат магнезии; средства по уходу за кожей: Sewi-San P, содержащий жирные алкополи и жирные кислоты, изопропилмирикат, изопропилпальмитат, диоксид титана, и Sewi-San E на основе стеаратов, парафинового масла, жирных спиртов, октидодеканол, панели. Проведенные испытания путем аппликационных дермотестов не показали раздражающего и сенсibiliзирующего действия. Испытание у 50 больных экземой с применением тестопластов на клинически здоровой коже не выявило контактной аллергии. Препараты экологически безвредны. Биологическое разложение жидких шампуней установило выраженное раздражающее действие их ингредиентов — натрий лаурилсульфата и в меньшей степени полифосфатов, при благоприятном эффекте изопропилмириката (эмлиент), алкилсульфатов. Из числа изученных протективных препаратов с целью возможности импорта для отечественного рынка относительно лучшие дерматологические свойства отмечены у препарата пламин (Швеция) на основе эмлиента изопропилмириката, полиэтиленгликоля с добавками поверхностно-активных и биологически активных веществ. Использование его рабочими, страдающими дерматитами, экземой, как правило, предотвращало обострение процесса.

Положительно оценены защитные, гидратантные кремы состава:

1) глицерил 15,0, полисорбат 5,0, цетериал алкоголь 10,0, вазелиновое масло 25,0%, сорбиковая кислота 0,1, вода до 100,0;

2) холестерол 35,0, церемиды 40,0, пальмитиновая кислота 25%;

3) миристиловая кислота 1,0%, стеариловая кислота 4%, изопропилмирилат 1,17, триэталонамин 1,17, силиконовое масло 2,0, глицерил 1,5, поливинилпирролидон 0,17, вода 87,3, отдушка 0,5, фреон 11,1;

4) мочевины 10,0%, тегин (стеарат триглицеридов пальмитиновой кислоты) 10%, миглиол (капроновая, каприловая, лауриловая кислоты) 8%, олеиновый ацидолеоэфир 5%, 2-октилдодеканол 2%, вазелин 1%.

Широкое применение в мебельной и деревообделочной промышленности нашла предложенная впервые поливинилацетатная паста следующего состава: поливинилацетатная эмульсия 75,0, поливиниловый спирт 1,0, этиловый спирт 4,0, глицерин 5,0, моющий шампунь на основе ДНС-АК 2,0.

Приоритетное значение придается разработке моющих препаратов, позволяющих своевременно удалять с кожного покрова производственные загрязнения и раздражители, не влияя на барьерные функции кожи. Среди них заслуживает признания впервые разработанная композиция ДНС-ОС на основе динатриевой соли моноэфиров сульфоянтарной кислоты и смеси гидроксилсодержащих соединений, среди которых особый интерес представляет неионогенный детергент неонол, нейтрализующий потенциальное нежелательное воздействие анионного поверхностно-активного вещества на кожу, что позволяет использовать это средство в качестве добавок к протективным кремам. Как указывал М.Ю. Плетнев [22], динатриевая соль сульфоянтарной кислоты является мягким поверхностно-активным веществом, обладая лучшими экологическими свойствами, чем другие тензиды.

В настоящее время имеется обширный выбор мягких полифункциональных поверхностно-активных веществ, получаемых из растительного сырья: моноалкилфосфаты, лаурилгликозид натрия, сложные эфиры сорбита и сахарозы, бетаины, глюкозамиды, саркозинаты, натриевая соль конденсата кокосовых кислот с гидролизатом белка пшеницы, ацилглутамат натрия и другие, с хорошими дерматологическими свойствами. Они легко подвержены биологическому разложению, лишены мутагенности.

Заслуживает внимания оценка премедикации барьерными гидратантными кремами при воздействии экзогенных раздражителей, особенно у лиц с атопией [23–35]. Предложены новые формулы барьерных композиций на основе липосом, фосфолипидов, глицерола, мочевины, инактиваторов и других активных веществ. Оптимизация их состава, концентраций должна способствовать повышению протективного эффекта, улучшению гидратации.

Таблица 1

Современные протективные кремы

	Excipial Protect
	Helianthus annuus, glycerin, cetearyl alcohol, panthenol, octyldodecanol, caprylic/acric triglyceride, stearic acid, tocopheryl acetate, glyceroyl stearate, sodium lactate, dimethicone, cholesterol, rhenyloxyethanol, ceramicrocristallina, sodium carbomer
	Locobase repair
	Petrolatum, paraffin, paraffinum liquidum, glycerin, sorbitan oleate, carnauba, cholesterol, ceramide 3, oleic acid, palmitic acid, carbomer, tromethamine, lipid content: 63%
	Cremebalsam
	(EucerinTri-Lipid-Cremebalsam) Helianthus annuus, glycerin, cetearyl alcohol, panthenol, octyldodecanol, caprylic/acric triglyceride, stearic acid, tocopheryl acetate, glyceroyl stearate, sodium lactate, dimethicone, cholesterol, rhenyloxyethanol, ceramicrocristallina, sodium carbomer, allantoin, hydantoin, lanolin alcohol (Eucerit), disodium EDTA, iodopropynyl-butylcarbamate
	Excipial Repair
	Paraffinum liquidum, behenyl alcohol, glycerin, aluminium chlorohydrate, octyl palmitate, buxus chinensis, ceteth-10, steareth-20, dimethicone
	Decubal
	Isopropyl myristate, glycerin, sorbitan stearate, lanolin, dimethicone, cetyl alcohol, polysorbate 60, sorbic acid, lipid content: 38%

Новые протективные кремы используются как средства предклинического применения для предохранения кожи от экстеральных раздражителей и у лиц с атопической экземой, склонных к обострению контактного дерматита. Так, мочевино-церамид-липидная комбинация (Balneum intensive) в кремах и лосьонах, назначаемая лицам с атопической экземой, показала оптимальный профилактический эффект с нормализацией биофизических показателей (TEWL, доплер-флоуметрия). Премедикация крем-бальзамом (Eucerin trilipid) на основе липидного комплекса, содержащего 12,5% триглицериды, холестерол, свободные жирные кислоты, предупреждала рецидив атопического дерматита на местах тестов с материалами домашней пыли (плесень) и полевой травы (timoфеевка) у больных атопией [26]. Премедикация Linola-кремом на основе 12% мочевины, 5% глицеринмоностеарата, 5% алюминий хлоргидрата предотвращала обострение атопического дерматита под влиянием воздействия натрий лаурилсульфата. Аналогичные результаты получены при использовании крема Locobase repair с высоким содержанием эмлиентов и лосьона Keralag, в состав которого входят молочная кислота, витамин Е.

Предложен ряд мягких увлажняющих лосьонов на основе эмульсии масло в воде, содержащих эмульгенты триглицеридов, керамидов, фосфолипидов, сорбитана стеарата, холестерина, цинк пиретриона, натрий полиакрилата, динатрий эдетата, карбомера и т. п., предупреждающих обострение атопического дерматита от воздействия экстерналичных раздражителей с восстановлением функции кожного барьера при оценке биофизическими методами.

Контролируемое удаление загрязнений с поверхности кожи без повреждения защитной гидролипидной пленки при одновременном обеспечении восстановления защитных, физико-химических свойств кожи, использование мягких полифункциональных поверхностно-активных веществ с амидной связью является глобальной приоритетной задачей, стоящей перед наукой.

Приводим составы новых эмульсионных кремов и лосьонов по В. Gabard, P. Treffel [14], K. de Paer, M. Derbe [29]. Названия ингредиентов представлены INCI — International Nomenclature cosmetic ingredient (табл. 1–3).

Этиопатогенетические технологии профилактики основаны на инактивации раздражающих химических веществ и аллергенов, связывании и обезвреживании ионов тяжелых и щелочноземельных металлов, а также платиноидов. Из числа комплексообразующих агентов наибольшее применение в профилактике получили соли этилендиаминтетрауксусной, этилендиаминпентауксусной кислот, комплексы натрия и станиум-ЭДТА, виннокаменная и аскорбиновая кислоты, тринатриевая соль оксиэтилендифосфоновой кислоты, полифосфатные комплексы, фитиновая кислота. Они широко используются в составе защитных кремов [36–43].

Использование диэтилентриаминпентауксусной и этилендиаминтетрауксусной кислот в концентрации 10% в составе гидрокрема, содержащего 35% липидов и 64% воды, и липокрема (54% липидов и 43% воды) дало возможность предотвратить развитие аллергии и экзематозных проявлений у группы пациентов, сенсibilизированных к никелю [41].

Премедикация кремом, содержащим диэтилендиаминпентауксусную кислоту 10%, предупреждала аллергическую реакцию, вызываемую 5% сернокислым никелем и 1% хлоридом кобальта в 90–92% случаев, 0,5% хлоридом кобальта — в 75% случаев, 1% хлоридом палладия — в 55% случаев [42].

Защитный крем состава: натриевая соль ЭДТА — 2,0, кальциевая и натриевая соль ЭДТА — 4,0, пиросульфат натрия — 4,0, борная кислота — 2,0, глицерин — 8,0, ланолин — 50,0, триэтиленгликоль — 10,0, дистиллированная вода — 70,0 используется при работе с хромом [21, 43].

Крем, содержащий глицин (хелатообразователь) — 2%, глицерил лактат — 2% и силикон, оказывал профилактическое действие при работе с хромом, никелем, кобальтом.

Эффективен крем для инактивации алифатических аминов, содержащий 1% глутаминовую кислоту, глицерин 12,0, воды дистиллированной до 100,0 [21, 43].

Отмечен профилактический эффект трилона Б и аскорбиновой кислоты для инактивации платиноидов, проявляющийся уменьшением количества флуоресцирующих комплексных платиновых соединений [38]. Инактиваторы могут вводиться в протективные кремы наряду с эмульгентами, консервантами, фрегренами и др.

Распространение получили в качестве инактиваторов ионообменные смолы трехмерной структу-

Таблица 2

Новые протективные кремы на основе фосфолипидов, липосом, алюминий хлоргидрата, глицерина, акрилатов

Эмульсия				
М/В	М/В	М/В	М/В	В/М
Активные компоненты				
Glycerin 10% aqua glycerin stearate caprylic/capric triglyceride ethylhexyl stearate octyldodecanol petrolatum phenoxyethanol triclosan	Glycerin 10% aqua alcohol silybum marianum seed oil phospholipids maleated soybean oil sodium hydroxide dimethicone carbomer	Aluminium chlorohydrate 10% glycerin 2,5% aqua mineral oil behenyl alcohol buxus chinensis ethylhexyl palmitate ceteth- 10 steareth-20 dimethicone	Polyperfluorome- thylisopropyl- ether 3% aquaalcohol silybum marianum seed oil hydrogenated palm acid low-iron lecithin dimethicone sodium hydroxide vegetable oil tocopherol acrylates/CIO— C30 alkyl acrylate crosspolymer carbomer	Aquaminal oil ethylhexyl stearate CIO— 18 triglycerides sorbitan isostearate cera microcrystallinaparaffin polyglyceryl-3 beeswax methoxy PEG-22/dodecyl glycol copolymer dimethicone PEG-7 Hydrogenated castor oil sodium lactate magnesium sulfate phenoxyethanol triclosan lactic acid

Примечание. М/В — масло в воде; В/М — вода в масле.

Таблица 3

Эмульсионные кремы (лосьоны) для защиты и ухода за кожей

Лосьон	Ингредиенты
1. Aquaparraffum liquidum stearyl acid cetearyl alcohol caprylic/capric triglyceride propylene glycol panthenol carbomer triethanolamines sodim PCA sodim lactate fructose	glycine niacinamide ureasodium benzoate inositol lactic acid imidazolidinyl ureaparfum methylparaben propylparaben bisabolol
2. Aquacaprylic/capric triglyceride propylene glycol carbomer polysorbat 80 mono oleate sorbitan 80	sodium hydroxide parmm methylparaben propylparaben EDTA
3. Aqua 10% ureaglyceryl stearate/PEG-100 stearatacetylated lanolin alcohol stearic acid glyceryl monostearate SEe	isopropyl palmitate petrolatum methylparaben propylparaben carbomer
4. 64,1% aqua (thermal water) 7% glycerin 5% sheabutter paraffum liquidum octyldodecanol PEG-5 glyceryl stearate 3% ureadimethicone cetyl acetate acetylated lanolin alcohol cetyl alcohol	0,5% palmitoyl hydrolyzed milkprotein 0,2% bisabolol carbomer 0,2% allantoin triethanolamine steareth-10 parfum phenoxyethanol methylparaben triclosan
5. Aquaglycerin octyl stearate glyceryl stearate decyl oleate ceteareth-20 pentaerythrityl stearate/caprata/caprylate/adipate behenyl alcohol cetearyl alcohol cetyl palmitate ceteareth-12	allantoin parfum triclosan tetrahydroxypropyl ethylenediamine carbomer PEG-8 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol disodium EDTA tocopherol ascorbyl palmitate ascorbic acid citric acid

Таблица 4

Составы для инактивации профессиональных аллергенных факторов

Инактиватор	Состав
1.	Na ₂ H ₂ EDTA (4), CaNa ₂ EDTA (12), ascorbic acid (3), boric acid (5), glycerine (20), Aquasorb (100), triethyleneglycol (100), distilled water (70)
2.	Diphenylglyxime (1), Spir.Vini.(9), Aquasorb (50), triethyleneglycol (5), distilled water (35)
3.	Nadiethylenditiocarbamat (1), Aquasorb (35), triethyleneglycol (6), distilled water (38)
4.	Na ₂ H ₂ EDTA (24), CaNa ₂ EDTA (4), NaHCO ₃ (4), Aquasorb (5), triethyleneglycol (5), distilled water (35)
5.	Dipehnylthiocarbazon (1), chloroform (9), Aquasorb (50), triethyleneglycol (5), distilled water (35)
6.	Tartaric acid (2), NaHCOS (4), Aquasorb (52,5), triethyleneglycol (5,5), distilled water (36)

Таблица 5

Барьерный крем на основе эмульсионных и инактиваторов

Состав
Octyl stearate glycerin (9%) Oenothera Biennis (4%) glyceryl stearate dimethicone behenyl alcohol pentaerythrityl stearate/caprata allantoin ceteareth-20 cetyl palmitate tocopherol ascorbyl palmitate ceteareth-12 cetearyl alcohol parfum (Infant) PEG-8 carbomer disodium EDTA ascorbic acid citric acid tetrahydroxypropyl ethylenediamine triclosan dichlorobenzyl alcohol 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol

ры, способные обменивать свои ионы на ионы одноименного заряда вредных химических веществ и обладающие ионообменной емкостью.

Катионные смолы не резорбируются через кожный барьер и в отличие от лигандов не создают токсикологических проблем. Однако они нелегко суспендируются, затрудняя их использование.

Впервые применена ионообменная смола холестерина — полимеризат дивинилбензола в 2,5% концентрации на эмульсионной основе [21].

Предложен крем на основе ионообменной смолы АВ-17 — продукта аминирования хлорметилированного сополимера полистирола с дивинилбензолом для профилактики профдерматозов у гальваностежков и рабочих-строителей [21].

Нашли применение ионообменники — цеолиты (алюмосиликаты), способные селективно сорбировать катионы металлов. Разработан крем на основе цеолитов (5%) для профилактики профдерматозов у железнодорожников [44].

В табл. 4, 5 приведены составы композиций инактиваторов по D. Gawkrödger, J. Nealy [37], а также крема на основе эмульсионных и инактиваторов по K. Paer, J. Nachon [27] по INCI.

Средства индивидуальной защиты должны быть максимально безопасны и качественны. Безопасность и качество кремов во многом определяются лабораторно органолептическими и физико-химическими показателями: коллоидальной стабильностью, термостабильностью, однородностью массы и т.п. в соответствии с нормативными ГОСТами, Международными стандартами — Colipa (European cosmetic toiletry and perfumery association) [45]. Проводятся скрининговые исследования вновь разрабатываемых кремов, препаратов на морских свинках, а также с привлечением добровольцев.

Важное профилактическое значение имеет токсикологический, микробиологический контроль на базе клинико-лабораторного комплекса ГУ НИИ медицины труда РАМН [46].

Для оценки барьерной целостности кожи используются биоинженерные методы: TEWL — Transepidermal Water Loss, корнеометрия — определение гидратационного уровня кожи, Laser Doppler fluometry — индикатор инфламационного уровня кожи [47].

Литература

- Измеров Н.Ф. Этические проблемы биомедицинских исследований в медицине труда. Мед. труда и пром. экол. 2004; 4: 1–4.
- Селицкий Г.Д., Орлов Е.В., Измерова Н.Н. Профилактика профессиональных заболеваний кожи. Самара: СамГМУ 2003; 225.
- Eisner P., Brandenburg B. Rechtliche Grundlagen des Hautschutz. Dermatol Beruf Umwelt 2001; la: 54–58.
- Schwanitz H. Tertiary prevention von Berufdermatosen. Derma tol Beruf Umwelt 2002; 6: 212–216.
- Nardo A., Sugin K. Role of ceramides in proclivity to toluen and xylen skin irritation in man. Contact Dermal 1990; 3: 119.
- Schluter-Wigger W., Eisner P. Efficacy of commercially available protective creams in the receptive irritation test. Contact Dermat 1996; 34: 4: 278–283.
- Grunewald A., Lorens S. Protective value of urea and of glycerol containing oil in water emulsion. Contact Dermal 1996; 34: 2: 81–85.
- Tosti A., Vincenti C. Contact dermatitis from fatly alcohols. Contact Dermal 1990; 5: 287.
- Oliwarus T., Hansen A. Water protective effect of barrier creams and moisturizing creams. Conclac Dermal 1990; 4: 219.
- Mortz C.G., Andersen K.E., Halkier-Sorengen L. The efficacy of differnt moisturizers on barrier recovery in hair less mice evaluated by non-invasive bioengineering methods a model lo selecliehe potentially most effective product. Conclac Dermal 1997; 36: 6: 297–301.
- Zhai H., Maibach H.I. Moisturizers prevenlion irrilanl. Conclac Dermal 1998; 38: 5: 240–244.
- Bemd V., Wigger W. Efficacy of a barrier cream and its vehicle as a protective measures. Conclac Dermal 2000; 42: 2: 72.
- Bock M., Wulfhorst B. Effectivital von Hautschulcs cremes sur Behandlung irrillaliver konklac eczema. Dermalol Beruf Umwelt 2001; la: 171–173.
- Gabard B., Treffel P. Preclinical Development of a new skin protection cream. Dermalol Beruf Umwelt 2001; la: 49–54.
- Rast H. Anforderungen a modern Hautschulz. Dermalol Beruf Umwelt 2001; la: 52–54.
- Coderch L., Peka A. Efficacy of sralum corneum lipid supplementation on human skin. Contact Dermal 2002; 3: 44.
- Porec M. Ceramides: their role in skin restoration. Conclac Dermal 2002; 3: 10.
- Эггеншпергер П., Бауэр С. Защита и укрепление кожного барьера. SOFW J Cosmetics 2003; 1: 20–24.
- Эрнандес Е., Марголина А.Л. Липидный барьер кожи и косметические средства. М 2003; 340.
- Гулимова В.И. Эфирные масла в косметике и медицине. Космет. мед. 2003; 2: 13–18.
- Селицкий Г.Д., Стоянов Б.Г. Профилактика профессиональных дерматозов. М: Медицина 1981; 272.
- Плетнев М.Ю. Поверхностно-активные вещества из растительного сырья как ответ на стремление натуральности в бытовых и косметико-гигиенических средствах. Международный отраслевой научно-практический журнал 2003; 5: 5–9.
- Bielfeld S., Wehmeyer A. Wirkung eins neuen Handpfleg system (wach-ul-creme). Dermatol Beruf Umwelt 1998; 4: 19–21.
- Loden M. Skin barrier recovery effect of emollients. Conclac Dermal 2002; 2: 24–29.
- Fluhr J., Elians P. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity in adults and neonates. Conclac Dermal 2000; 42: 4: 72.
- Billmann-Eberwein C., Rippl F. Modulation von atopischen Reaktionen durch lipische Behandlung der Haut mit einem hautverwandte Lipide enthaltenden Exlernem. Dermalol Beruf Umwelt 2001; 4: 193–195.
- Paer K., Hachon J. Beneficial effect of a skin toleranz tested moisturizing cream. Conclac Dermal 2000; 6: 337.
- Zhai H., Schmidt C. Prevention and therapeutic effects of a model Emulsion and dry skin in man. Contact Dermal 2000; 42: 4: 131.
- Paer K., Derbe M. Claim substantiation and efficiency of hydrating body lotion and protective cream. Contact Dermal 2000; 42: 4: 334.
- Gloor M. Action of aluminum chlorohydrat and glycerol containing skin protection cream. Dermatol Beruf Umwelt 2001; la: 67–70.
- Herman H. Urea-ceramide combination for trockene haut. Dermatol Beruf Umwelt 2001; la: 28–30.
- Kuchnarek M., Shalkow S. Effect of alipid rich emollient containing ceramides in experimentally induced skin barrier problem. Contact Dermat 2002; 6: 320.
- Ригано Л., Тренти Р. Избирательное очищение кожи. SOFW J 2003; 2: 46–52.
- Kuchnarek M. A randomized comparison of an emollient containing skin related lipids as adjunct in the treatment of chronic hand dermatitis. Contact Dermat 2003; 6: 201.
- Keiter D., Fluhr J. Application of protective creams. Contact Dermat 2003; 3: 154.
- Fullerton A., Menne T. In vitro and in vivo evaluation of the effect of barrier gels in nickel contact allergy. Contact Dermat 1995; 32: 2: 100–106.
- Grawkrodger D.J., Healy J., Howe A.M. The prevention of nickel contact dermatitis. A review of the use of binding agents and barrier creams. Contact Dermat 1995; 32: 5: 257–265.
- Прохоренков В.И., Мисенко Д.И. Клетки Лангерганса при контактной гиперчувствительности, вызванной платиноидами. Вестн дерматол. и венерол. 1995; 2: 7–9.
- Healy J., Johnson S. An in vitro study of use of chelating agent in cleaning nickel contaminated human skin. Contact Dermat 1998; 38: 4: 171–174.
- Saricaoglu H. Prevention of nickel induced allergic reaction with pentaxifilin. Contact Dermat 1998; 38: 5: 244–245.
- Friedman M., Memon A. Der inhibitornd Effect topischen chelatingen auf Nickel induzierte bberempfindlichkeit. J Am Acad Dermatol 1999; 30: 560.
- Braun R., Focke W. Wirksamkeit von Diethylenetriamin-penta acetat und anderen chelatoren in der Prduzen lyp Nickel induzierter Kontaktcreme. Dermatol Beruf Umwelt 1999; 47: 5: 8–15.
- Wohrl S., Kriechbaumer N., Hemmer W. et al. A cream containing the chelator DTPA (diethylenetriaminepenta-acetic acid) can prevent contact allergic reactions to metals. Contact Dermat 2001; 44: 4: 224–228.
- Ананьев К. Т. Патогенетически обоснованные методы диагностики и лечения и профилактика профессионально-зависимых дерматозов от воздействия металлов-сенситизаторов с учетом изменений циркуляции кожи: Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2004.
- Бараникова О.П., Пучкова Т.В. Школа косметических химиков. М. 2003; 12.
- Измерова Н.И. Гигиенические требования к производству и безопасности парфюмерно-косметической продукции. Сан ПИН 1.2.681-97. М: Интерсэн 1998; 59.
- Bircher A., Boer D. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler fluometry. Contact Dermat 1994; 30: 65–72.

Поступила в редакцию 01.08.2006

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ШТАММОВ *NEISSERIA GONORRHOEAЕ*, ВЫЯВЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ГОНОРЕЕЙ ИЗ ТЕРРИТОРИЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СИДОРЕНКО С.В., ФРИГО Н.В., КУХАРЕВА Е.Н., СОЛОМКА В.С., БУКАНОВ Н.А., ПОЛЕВЩИКОВА С.А.

Genetical diversity of *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated from gonorrhea patients in Russian Federation area

SIDORENKO S.V., FRIGO N.V., KUHAREVA E.N., SOLOMKA V.S., BUKANOV N.A., POLEVSCHIKOVA S.A.

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

С применением метода NG-MAST (*Neisseria gonorrhoeae* multiantigen sequence typing – мультиантиген-сиквенс-типирование *Neisseria gonorrhoeae*) проведено типирование 75 штаммов гонококков, полученных из различных регионов Российской Федерации. Среди изученных штаммов 66 (89,2%) относились к PIB серогруппе и 9 (10,8%) – к серогруппе PIA. Новые аллели *por* гена были у 21 штамма, новые аллели *tpo* гена у – 10 штаммов. Новые сиквенс-типы (ранее не внесенные в базу данных NG-MAST) были выявлены у 64 штаммов, в большинстве случаев эти сиквенс-типы представляли собой новые комбинации известных аллелей. Полученные данные свидетельствуют о высокой гетерогенности штаммов гонококков, выявленных от больных гонореей из территорий Российской Федерации, об их значительных отличиях от микроорганизмов, распространенных в других регионах мира, и обосновывают необходимость дальнейших исследований по молекулярному типированию.

Ключевые слова: Молекулярное типирование, *Neisseria gonorrhoeae*, NG-MAST.

There was a typing of 75 gonococci isolates delivered from different regions of the Russian Federation using the NG-MAST technique (*Neisseria gonorrhoeae* multiantigen sequence typing). As many as 66 isolates (89,2%) out of the examined ones, belonged to the PIB serogroup, and 9 (10,8%) — to the PIA serogroup. There were new alleles of the *por* gene in 21 isolates, and new alleles of the *tpo* gene in 10 isolates. New sequence types (i.e., those that were not a part of the NG-MAST database) were discovered in 64 isolates. In most cases, the sequence types belonged to new combinations of previously known alleles. The data obtained testify the high heterogeneity of the gonococci strains circulating in the territory of the Russian Federation and show their substantial differences from the microorganisms prevalent in other regions of the Earth. They also justify the need in further research in the field of molecular typing.

Key words: Molecular typing, *Neisseria gonorrhoeae*, NG-MAST.

Введение

Разработка эффективных мероприятий по снижению уровня заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), должна базироваться на четких представлениях об особенностях эпидемиологии указанных болезней. Одним из основных условий для этого является возможность выявлять сходство и различия между штаммами бактерий одного биологического вида, выделенных от различных пациентов или из различных источников в окружающей среде, то есть осуществлять типирование. Методы типирования предполагают выявление у бактерий фенотипических или генотипических признаков, по которым внутри бактериальной популяции можно выделить отдельные группы (субпопуляции или клоны). Такие группы могут обладать селективными преимуществами в сравнении с остальной популяцией, вызывать более тяжелые заболевания, обладать устойчивостью к антибактериальным препаратам или другими практически важными свойствами. Типирование бактерий также необходимо для прослеживания путей распро-

странения инфекции как в пределах ограниченных сообществ людей, так и на глобальном уровне [1].

Все вышесказанное в полной мере относится и к возбудителям инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и, в частности, к возбудителю гонореи — *Neisseria gonorrhoeae*. Наиболее распространенными фенотипическими методами типирования гонококков являются аукоцитирование и серотипирование.

Аукоцитирование основано на значительной гетерогенности популяции гонококков по признаку потребности в некоторых элементах питания. Различают штаммы *N. gonorrhoeae*, требующие для своего роста присутствия аргинина (аукоцит А), пролина (аукоцит Р), аргинина, гипоксантина и урацила (аукоцит АНУ), штаммы, не требующие специальных добавок (аукоцит NR), и прототрофные (Proto) или О — типы (нулевые). В целом выделено более 30 аукоцитотипов *N. gonorrhoeae*.

Серотипирование основано на изучении антигенной вариабельности бактериальной клетки, устанавливаемой с помощью методов серологии. В качестве мишени для серотипирования *N. gonorrhoeae* используют Por белок, относящийся к группе пориновых белков, через которые осуществляется транспорт питательных веществ внутрь клеток грамотрицательных

бактерий. У патогенных и непатогенных нейссерий известны два пориновых белка: PorA (ген *porA*) и PorB (ген *porB*). У *N. gonorrhoeae* белок PorA не экспрессируется, но в геноме обнаруживается соответствующий дефектный ген (псевдоген). Белок PorB представлен в популяции *N. gonorrhoeae* двумя серологическими вариантами P1A или PorB1a (ген *porB1a*) и P1B или PorB1b (ген *porB1b*). Серовары, в свою очередь, разделяются на серотипы. Описаны 26 P1A серотипов (от IA-1 до IA-26) и 31 P1B серотип (от IB-1 до IB-31).

Указанные методы типирования *N. gonorrhoeae* отличаются значительной трудоемкостью, требуют высокой квалификации персонала и, в силу этих причин, мало применимы в широкой практике. Отмеченные недостатки фенотипических методов типирования бактерий потребовали поиска новых методов. К таким методам следует, в первую очередь, отнести методы молекулярного типирования, которые можно разделить на связанные с определением нуклеотидных последовательностей (секвенированием) ДНК и не связанные с выполнением таких исследований. Последние появились существенно раньше методов, связанных с секвенированием, но постепенно утрачивают свое значение. Доступность и распространенность методов типирования, основанных на секвенировании, возрастает прямо пропорционально удешевлению и совершенствованию молекулярных технологий.

К настоящему времени для отдельных видов бактерий предложено множество вариантов типирования, основанных на секвенировании, они различаются выбором участков ДНК и их количеством. Принцип типирования секвенированием основан на сопоставлении нуклеотидных последовательностей в одних и тех же участках генома сравниваемых штаммов. Чем больше различий в нуклеотидных последовательностях отдельных участков ДНК, тем меньше родство сравниваемых штаммов. Важными преимуществами этих методов также являются: высокая воспроизводимость, полная межлабораторная сопоставимость, возможность хранения и обмена данными в электронном виде.

Из молекулярных методов для типирования *N. gonorrhoeae* используют ора-типирование [2], роr-типирование [3], а также NG-MAST-типирование [4].

Метод ора-типирования основан на амплификации многокопийного гена (11 копий), кодирующего второй белок наружной мембраны *N. gonorrhoeae* (P. II, Ора-белок), с его последующим рестрикционным анализом.

Секвенирование *por* гена (*por*-типирование) связано с серотипированием, поскольку предполагает непосредственный анализ генов, кодирующих Por белки. Высокая разрешающая способность, стандартность, воспроизводимость и относительная дешевизна являются основными причинами значительной популярности этого метода.

Метод NG-MAST (*Neisseria gonorrhoeae* — MultiAntigen Sequence Typing) основан на одновременном определении нуклеотидных последовательностей двух генов: широко применяемого для типирования *Neisseria gonorrhoeae* гена поринового канала — *por*-гена, и *tbp*-гена, кодирующего бета-субъединицу трансферин-связывающего белка. Метод NG-MAST позволяет получить индивидуальную генетическую характеристику изучаемых штаммов — сиквенс-тип. На основе этого метода создана международная база данных (www.ng-mast.net), которую ведет Департамент инфекционных болезней и эпидемиологии Имперского колледжа Великобритании. В базу данных NG-MAST вносятся сведения о вариабельности гонококков в различных странах мира, в настоящее время охарактеризовано более 3000 различных генетических типов гонококков. Если первоначально метод разрабатывали для оценки процессов распространения гонококков в ограниченных сообществах, то к настоящему времени накопились данные о возможностях его использования для более глобальных целей, в частности, для изучения взаимосвязи между сиквенс-типом и устойчивостью микроорганизмов к антимикробным препаратам, для дифференцировки штаммов гонококков, выделенных в различных географических регионах, а также для сравнения изучаемых штаммов со штаммами, включенными в международную базу данных. Этот метод позволил выявить в различных географических регионах мира клоны гонококков (клон — совокупность штаммов, выделенных из различных источников и в различное время, но сходных по фенотипу).

Таблица 1

ПраЙмеры и условия проведения амплификации генов-мишеней NG-MAST-типирования

Ген	ПраЙмер	Последовательность 5'-3'	Размер ампликона, п. н.	Условия амплификации
<i>Por</i>	Porformast	5' CAA GAA GAC CTC GGC AA 3'	721	30 циклов 95 °C — 30 с 60 °C — 15 с 72 °C — 20 с
	Porrevmast	5' CCG ACA ACC ACT TGGt 3'		
<i>TbpB</i>	Tbpformast	5' CGT TGT CGG CAG CGC GAA AAC 3'	568	30 циклов 95 °C — 30 с 68 °C — 15 с 72 °C — 20 с
	Tbprevmast	5' TTC ATC GGT GCG CTC GCC TTG 3'		

ческим и генетическим характеристикам), устойчивые к ципрофлоксацину [11–14], азитромицину [15], демонстрирующие сниженную чувствительность к цефалоспорином III поколения [16], лишенные фермента полииминопептидазы, входящего в системы биохимической идентификации гонококков [17]. При использовании этого метода были выявлены существенные различия в распространении отдельных сиквенс-типов между странами Западной Европы и Архангельским регионом Российской Федерации.

Целью настоящей работы было изучение генетического разнообразия гонококков, выявленных от больных гонореей из различных территорий Российской Федерации.

Материалы и методы

Штаммы бактерий и образцы биологического материала.

В работе использованы 75 штаммов *N. gonorrhoeae*, выделенных в 2006 — 2007 гг. от больных гонореей в различных регионах Российской Федерации (в Краснодаре, Ставрополе, Чебоксарах, Казани, Уфе, Омске, Иркутске, Астрахани, Калуге, Пензе, Архангельске и Нижнем Новгороде).

Выделение геномной ДНК.

Выделение бактериальной ДНК из чистых культур *N. gonorrhoeae* проводили с помощью набора ДНК-Экспресс (НПО «Литех», Россия) в соответствии с инструкцией изготовителя.

Полимеразная цепная реакция.

Характеристика использованных в работе праймеров и условий постановки полимеразной цепной реакции для *N. gonorrhoeae* представлена в Таблице 1. Для проведения NG-MAST-типирования использовали праймеры и условия проведения реакции, рекомендованные на веб-сайте www.ng-mast.net.

Секвенирование.

Постановку реакции секвенирования проводили с использованием набора d-Rhodamine Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit (Applied Biosystems, Warrington, UK) согласно инструкции фирмы-производителя. Анализ результатов реакции секвенирования проводили на секвенаторе ABI-3130 (Applied Biosystem, USA).

Восстановление полноразмерных последовательностей анализируемых генов, выравнивание и сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей осуществляли с использованием модулей ContigExpress и AlignX программного пакета «Vector NTI® 9.0» (Informax, Inc).

Определение серотипов гонококков проводили на основании сопоставления нуклеотидных последовательностей *porB1* генов изученных изолятов с нуклеотидными последовательностями этих генов, представленными в базе данных GeneBank с помощью сервиса BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>). [5–7].

Определение Ng-MAST сиквенс-типов штаммов *N. gonorrhoeae*.

Полученные в результате секвенирования нуклеотидные последовательности генов *por* и *tbp* сравнивали с нуклеотидными последовательностями аллелей соответствующих генов в базе данных NG-MAST (www.ng-mast.net). При полном совпадении нуклеотидной последовательности исследуемого гена с одной из имеющихся в базе данных аллелей получали ее номер. При отсутствии совпадения результатов секвенирования с имеющимися аллелями оригинальную хроматограмму секвенирования направляли в международную базу данных NG-MAST для присвоения номера новой аллели. По полученной комбинации номеров аллелей определяли сиквенс-тип штамма. Если в базе данных комбинация аллелей отсутствовала, данные направляли в международную базу данных NG-MAST для присвоения номера нового сиквенс-типа.

Результаты

Результаты типирования изолятов гонококков, выделенных в различных регионах Российской Федерации с использованием различных методов, представлены в Таблице 2.

Определение серотипов.

Как следует из результатов серотипирования, к одному и тому же серовару относились изоляты гонококков, полученные из различных регионов Российской Федерации, что свидетельствует о недостаточной разрешающей способности этого метода для дифференцировки изолятов гонококков. Как следует из материалов таблицы, 66 (89,2%) штаммов относились к P1B серогруппе и 8 (10,8%) — к серогруппе P1A. Среди штаммов P1B серогруппы выявлено два доминирующих серовара. К серовару IB-2 относились 35 штаммов, 17 штаммов относились к серовару IB-3. Из редких сероваров были выявлены: IB-1, IB-4, IB-22, IB-26, IB-29, IB-8, IB-3/6. Среди штаммов P1A серогруппы доминировал IA-6 серовар, к которому относились 6 штаммов, были выявлены также два редких серовара: IA-10 и IA-29. Четких географических закономерностей распространения отдельных серогрупп и сероваров выявить не удалось в связи с ограниченностью выборки.

NG-MAST-типирование.

При сравнении нуклеотидных последовательностей генов *por* и *tbp* с международной базой данных NG-MAST их большинство относилось к известным аллелям, новые аллели *por* гена были выявлены только у 10 штаммов. При сравнении нуклеотидных последовательностей *tbp* гена с международной базой данных NG-MAST известные аллели были выявлены у 64 штаммов, а новые — у 21.

В изученной выборке штаммов было обнаружено 64 уникальных сиквенс-типа, при этом только 5 из них были ранее включены в базу данных NG-MAST. Три штамма ST1043 были получены из Ставрополя,

Таблица 2

Результаты молекулярного типирования гонококков по методу NG-MAST

Штамм	Серо-тип	Серо-вар	Номер <i>por</i> аллели по NG-MAST	Номер <i>tbp</i> аллели по NG-MAST	Сиквенс-тип NG-MAST	Регион	МПК антибактериальных препаратов, мкг/мл					
							пенициллин	цефтриаксон	тетрациклин	спектиномицин	азитромицин	ципрофлоксацин
17/007	PIB	IB-1	478	323	новый	Краснодар	0,5	0,008	1	32	0,25	8
02/010		IB-2	новый	533	" "	Ставрополь	0,016	<0,0005	<0,03	16	<0,016	<0,0005
07/002			2	280	" "	Архангельск	0,5	0,002	0,25	16	0,06	0,12
08/045			90	118	984	Иркутск	0,25	0,008	4	32	0,5	16
08/072			новый	новый	новый	" "	<0,002	<0,0005	<0,03	8	0,06	<0,0005
09/009			4	25	" "	Казань	0,016	0,0005	0,25	32	0,12	0,005
14/001			новый	384	" "	Астрахань	4	0,008	2	16	0,06	16
20/005			91	25	" "	Калуга	0,12	0,016	1	16	0,5	0,25
20/009			91	510	" "	" "	0,03	0,001	0,12	16	0,12	0,0005
20/010			91	384	" "	" "	0,5	0,016	2	16	0,25	0,0005
20/014			91	384	" "	" "	0,25	0,004	0,12	8	0,12	0,16
28/001			232	новый	" "	Пенза	0,25	0,008	0,25	16	0,06	4
28/002			948	" "	" "	" "	0,25	0,008	0,25	32	0,06	2
12/045			1442	143	" "	Чебоксары	1	0,016	0,5	32	0,25	<0,0005
12/001			232	новый	" "	" "	1	0,016	4	16	0,25	8
12/003			806	533	" "	" "	0,12	0,001	<0,03	16	<0,016	4
12/005			4	новый	" "	" "	0,5	0,008	4	32	0,25	16
12/006			806	305	" "	" "	0,12	0,004	1	32	0,06	0,001
12/007			232	358	" "	" "	0,25	0,008	4	32	0,5	16
12/008			232	533	" "	" "	<0,002	<0,0005	<0,03	8	0,06	<0,0005
12/009			232	25	" "	" "	2	0,016	4	16	0,5	16
09/004			609	74	" "	Казань	0,25	0,008	1	16	<0,016	8
09/005			609	280	" "	" "	2	0,03	2	32	0,25	32
09/006			609	новый	" "	" "	0,25	0,016	1	32	0,06	16
09/009			новый	143	" "	" "	0,016	<0,0005	0,25	32	0,12	<0,0005
24/002			738	новый	" "	Уфа	0,25	0,008	0,25	16	0,06	4
24/003			609	" "	" "	" "	0,25	0,008	0,25	32	0,06	2
17/003			421	300	" "	Краснодар	1	0,016	0,5	32	0,25	<0,0005
17/004			232	83	" "	" "	2	0,03	2	16	0,5	16
17/008			421	392	" "	" "	0,008	<0,0005	<0,03	16	<0,016	<0,0005
04/006			266	118	387	Н. Новгород	0,008	<0,0005	0,25	32	0,06	<0,0005
04/007			423	29	новый	" "	2	0,016	2	32	0,25	16
19/001			новый	новый	" "	Омск	>4	0,25	4	128	8	0,12
19/002			" "	" "	" "	" "	>4	0,5	8	64	8	0,25
19/005			738	" "	" "	" "	4	0,5	8	32	8	0,001
19/006			738	" "	" "	" "	2	0,03	2	32	0,25	16
02/001		IB-22	49	29	" "	Ставрополь	1	0,016	2	32	0,25	0,002
02/002			49	29	" "	" "	1	0,016	2	32	0,12	<0,0005
02/003			49	29	" "	" "	1	0,016	2	16	0,12	<0,0005
12/002			91	25	" "	Чебоксары	1	0,008	4	16	0,03	16
19/003			1417	новый	" "	Омск	>4	0,25	4	64	8	0,12
02/007		IB-29	685	25	1043	Ставрополь	1	0,016	4	16	0,25	<0,0005
03/027		IB-26	1442	393	новый	Мурманск	0,008	0,008	0,25	16	0,12	2

Штамм	Серо-тип	Серо-вар	Номер <i>por</i> аллели по NG-MAST	Номер <i>thp</i> аллели по NG-MAST	Сиквенс-тип NG-MAST	Регион	МПК антибактериальных препаратов, мкг/мл					
							пенициллин	цефтриаксон	тетрациклин	спектиномицин	азитромицин	ципрофлоксацин
02/009		IV-3	23	42	новый	Ставрополь	0,03	0,001	0,25	16	0,03	0,004
04/001			266	118	387	Н. Новгород	0/016	0,001	0,25	32	0,06	<0,0005
03/008			новый	533	новый	Мурманск	2	0,016	0,5	16	0,016	2
02/005			23	533	" "	Ставрополь	0,5	0,008	4	32	0,25	16
02/006			23	27	228	" "	0,06	<0,0005	0,12	32	0,06	<0,0005
02/012			23	533	новый	" "	0,03	0,001	0,25	32	<0,016	0,004
12/004			37	33	" "	Чебоксары	0,5	0,004	2	8	0,25	8
09//001			1168	новый	" "	Казань	0,25	0,002	0,5	16	0,03	4
09/002			529	217	" "	" "	0,016	0,001	<0,03	16	<0,016	0,016
09/007			61	392	" "	" "	0,008	<0,0005	0,06	16	0,06	0,001
24/001			1253	новый	" "	Уфа	0,5	0,016	2	32	0,25	8
24/006			948	174	" "	" "	0,25	0,002	1	32	0,03	0,001
24/007			948	174	" "	" "	0,5	0,004	0,5	32	0,03	<0,0005
17/002			685	новый	" "	Краснодар	1	0,016	0,25	32	0,12	<0,0005
17/005			685	174	" "	" "	<0,002	0,004	0,12	8	<0,016	<0,0005
17/006			37	533	" "	" "	0,5	0,002	0,12	8	<0,016	<0,0005
17/010			новый	новый	" "	" "	>4	0,004	0,5	256	0,25	0,002
03/025		IV-4	1442	32	" "	Мурманск	2	0,12	8	32	1	32
02/004		IV-3/6	919	189	1427	Ставрополь	2	0,001	1	16	0,03	<0,0005
09/008			293	392	новый	Казань	4	0,016	0,5	32	0,12	0,001
08/001			103	118	" "	Иркутск	2	0,016	1	8	0,25	16
02/008		IV-8	685	25	1043	Ставрополь	1	0,016	4	16	0,12	<0,0005
02/011			685	25	1043	" "	1	0,016	4	16	0,12	0,008
09/003	PIA	IA-10	251	новый	новый	Казань	0,25	0,004	0,5	16	<0,016	2
17/001		IA-29	90	280	" "	Краснодар	2	0,016	1	16	0,5	8
12/010		IA-6	90	217	" "	Чебоксары	0,5	0,004	2	32	0,5	8
24/004			103	новый	" "	Уфа	0,5	0,016	1	32	0,5	8
24/005			103	" "	" "	" "	0,5	0,008	0,5	32	0,25	4
17/009			90	402	" "	Краснодар	0,5	0,004	0,5	8	0,12	<0,0005
04/002			новый	новый	" "	Н. Новгород	0,25	0,002	1	32	0,06	0,002
04/004			" "	280	" "	" "	2	0,016	2	32	0,5	8

2 штамма ST387 — из Нижнего Новгорода. Из Ставрополя было также получено по одному штамму ST228 и ST1427. Один штамм ST984 был получен из Иркутска. Большинство новых сиквенс-типов было представлено новыми комбинациями известных аллелей. Обращало на себя внимание, что в изученной выборке штаммов не было выявлено сиквенс-типов, которые бы одновременно обнаруживались в различных регионах. В то же время в пределах отдельных регионов были обнаружены штаммы с одинаковыми сиквенс-типами. Так, в Ставрополе были выявлены 3 штамма с известным сиквенс-типом и 5 штаммов, относившихся к двум новым сиквенс-типам, 4 штамма, относившиеся к двум новым сиквенс-типам, были выявлены в Уфе. По несколько штаммов с одинаковыми сиквенс-типами были обнаружены в Чебоксарах, Ом-

ске, Нижнем Новгороде и Калуге. Четкой корреляции между наличием антибактериальной резистентности и определенным сиквенс-типом выявлено не было.

Обсуждение

Полученные в ходе настоящей работы данные позволили впервые охарактеризовать генетическое разнообразие гонококков, выявленных от больных гонореей в различных регионах Российской Федерации, а также оценить степень их родства со штаммами из других регионов мира. До сих пор этот вопрос был изучен крайне слабо, лишь недавно были опубликованы результаты типирования в Швеции 76 изолятов гонококков, выделенных в Архангельске [8].

Данные, полученные нами при традиционном серотипировании гонококков, подтверждают общеизвест-

тные факты о повсеместном преобладании штаммов серогруппы P1B. Среди штаммов, включенных в настоящее исследование, частота распространения P1A серогруппы была несколько ниже, чем среди штаммов, выделенных в Архангельском регионе (10,8% против 26%), но практически совпала с частотой ее распространения, выявленной в еще одном исследовании (11,2%) [9]. Определенные различия были выявлены и в частоте распространения отдельных сероваров. По нашим данным, наиболее распространенным оказался IB-1 серовар, по данным других исследований доминирующими были IB-2 и IB-3 серовары. Среди штаммов, относившихся к P1A серогруппе, во всех исследованиях доминировал серовар IA-6.

В целом следует признать, что применение традиционного серотипирования не позволило выявить какие-либо региональные особенности в распространении отдельных серогрупп и сероваров. Традиционно считается, что для изолятов P1A серогруппы в большей степени, чем для серогруппы P1B, характерна антибактериальная резистентность, однако наши данные этого не подтвердили.

Значительный интерес представляет сравнение распространения сиквенс-типов гонококков в Архангельске [8] и в других регионах России, выявленное в настоящем исследовании. Среди сиквенс-типов, обнаруженных в Архангельске, около 90% ранее не были описаны. При сравнении сиквенс-типов, выявленных в Архангельске и других регионах Российской Федерации, был обнаружен только один общий тип (ST387). В Архангельске из 76 изученных штаммов 6 (8%) принадлежали к указанному типу, в Нижнем Новгороде из 5 изученных изолятов к этому типу принадлежали 2 (40%). По нашим данным, а также по данным, изложенным в статье о распространении сиквенс-типов гонококков в Архангельске [8], у штаммов, принадлежавших к этому типу, не было выявлено антибиотико-резистентности.

Несмотря на относительно небольшое количество исследованных штаммов, из полученных результатов вытекают два принципиально важных вывода: гонококки, циркулирующие на территории Российской Федерации, характеризуются выраженным генетическим разнообразием и значительно отличаются от этих микроорганизмов, распространенных в других регионах мира. Совершенно очевидно, что для формирования представления о закономерностях распространения отдельных генетических групп гонококков на такой значительной территории, которую занимает Россия, необходимы более масштабные исследования по типированию этих микроорганизмов с использованием метода NG-MAST.

Литература

1. Van Belkum A., P. T. Tassios, L. Dijkshoorn, S. Haeggman, B. Cookson, N. K. Fry, V. Fussing, J. Green, E. Feil, P. Gerner-Smidt, S. Brisse, and M. Struelens. 2007. Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 13 Suppl 3:1–46.
2. O'Rourke, M., C. A. Ison, A. M. Renton, and B. G. Spratt. 1995. Opa-typing: a high-resolution tool for studying the epidemiology of gonorrhoea. *Mol Microbiol* 17:865–875.
3. Viscidi, R. P., J. C. Demma, J. Gu, and J. Zenilman. 2000. Comparison of sequencing of the por gene and typing of the opa gene for discrimination of *Neisseria gonorrhoeae* strains from sexual contacts. *J Clin Microbiol* 38:4430–4438.
4. Martin, I. M., C. A. Ison, D. M. Aanensen, K. A. Fenton, and B. G. Spratt. 2004. Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. *J Infect Dis* 189: 1497–1505.
5. Unemo M., Olcen P., Berglund T., Albert J., Fredlund H. 2002. Molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae*: sequence analysis of the porB gene confirms presence of two circulating strains. *J Clin Microbiol* 40: 3741–3749.
6. Fudyk, T. C., I. W. Maclean, N. J. Simonsen, E. N. Njagi, J. Kimani, R. C. Brunham, and F. A. Plummer. 1999. Genetic diversity and mosaicism at the por locus of *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Bacteriol.* 181: 5591–5599.
7. Posada, D., K. A. Crandall, M. Nguyen, J. C. Demma, R. P. Viscidi. 2000. Population genetics of the porB gene of *Neisseria gonorrhoeae*: different dynamics in different homology groups. *Mol Biol Evol.* 17:423–436.
8. Unemo M., Vorobieva V., Firsova N., et al. 2007. *Neisseria gonorrhoeae* population in Arkhangelsk, Russia: phenotypic and genotypic heterogeneity. *Clin Microbiol Infect* 13:873–878.
9. Iliina, E. N., Vereshchagin, V. A., Borovskaya, A. D., et al. Relation between genetic markers of drug resistance and susceptible profile of clinical *Neisseria gonorrhoeae* strains. *Antimicrob. Agents Chemother* published ahead of print on 31 March 2008, doi:10.1128/AAC.01270–07.
10. Moodley, P., I. M. Martin, K. Pillay, C. A. Ison, and A. W. Sturm. 2006. Molecular epidemiology of recently emergent ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in South Africa. *Sex Transm Dis* 33: 357–360.
11. Palmer, H. M. and H. Young. 2006. Dramatic increase in a single genotype of TRNG ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates in men who have sex with men. *Int J STD AIDS* 17: 254–256.
12. Palmer, H. M., H. Young, I. M. Martin, C. A. Ison, and B. G. Spratt. 2005. The epidemiology of ciprofloxacin resistant isolates of *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland 2002: a comparison of phenotypic and genotypic analysis. *Sex Transm Infect* 81: 403–407.
13. Unemo, M., H. M. Palmer, T. Blackmore, G. Herrera, H. Fredlund, A. Limnios, N. Nguyen, and J. Tapsall. 2007. Global transmission of prolyliminopeptidase-negative *Neisseria gonorrhoeae* strains: implications for changes in diagnostic strategies. *Sex Transm Infect* 83:47–51.
14. Unemo, M., A. Sjostrand, M. Akhras, B. Gharizadeh, E. Lindback, N. Pourmand, B. Wretling, and H. Fredlund. 2007. Molecular characterization of *Neisseria gonorrhoeae* identifies transmission and resistance of one ciprofloxacin-resistant strain 8. *APMIS* 115:231–241.
15. Lundback, D., H. Fredlund, T. Berglund, B. Wretling, and M. Unemo. 2006. Molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* — identification of the first presumed Swedish transmission chain of an azithromycin-resistant strain. *APMIS* 114: 67–71.
16. Lindberg, R., H. Fredlund, R. Nicholas, and M. Unemo. 2007. *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone: association with genetic polymorphisms in penA, mtrR, porB1b, and ponA. *Antimicrob. Agents Chemother.* AAC.
17. Unemo, M., H. M. Palmer, T. Blackmore, G. Herrera, H. Fredlund, A. Limnios, N. Nguyen, and J. Tapsall. 2007. Global transmission of prolyliminopeptidase-negative *Neisseria gonorrhoeae* strains: implications for changes in diagnostic strategies. *Sex Transm Infect* 83: 47–51.

Поступила в редакцию 25.04.2008

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНЫХ ИНФИЛЬТРАТОВ В КОЖЕ БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО

ВОЛНУХИН В.А., ПРОШУТИНСКАЯ Д.В., **ВАВИЛОВ А.М.**, КАТУНИНА О.Р., ВЫБОРНОВА О.В.

An immunophenotypic description of cell infiltrates in the skin of vitiligo patients

VOLNUKHIN V.A., PROSHUTINSKAYA D.V., **VAVILOV A.M.**, KATUNINA O.R., VYBORNOVA O.V.

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

У 12 больных вульгарным активным витилиго проведено иммуноморфологическое исследование содержания в очагах поражения (в зоне депигментации, краевой зоне и зоне перифокальной нормально пигментированной кожи) рецептора для ИЛ-2 (CD25) и основных субпопуляций Т-клеток — CD4+ и CD8+ лимфоцитов. В отличие от здоровых добровольцев в эпидермисе больных во всех 3 зонах очагов витилиго выявлена значительная экспрессия антигенов CD25 и CD8. В дерме обнаружено повышенное, по сравнению с контрольной группой, содержание CD25+, CD4+ и CD8+ клеток (во всех зонах $p < 0,001$, U-тест Манна-Уитни). В дермальных инфильтратах содержание CD25+ клеток коррелировало с содержанием CD8+ лимфоцитов ($r=0,62$; $p=0,028$) и площадью депигментации кожи ($r=0,69$; $p=0,011$). Выявленные изменения были наиболее выражены в краевой зоне и зоне перифокальной нормально пигментированной кожи. Полученные данные свидетельствуют об активации в коже больных витилиго Т-клеточных иммунных реакций с вовлечением в патологический процесс CD4+ и CD8+ лимфоцитов.

Ключевые слова: витилиго, иммуноморфологические исследования, рецептор для ИЛ-2, CD4+ Т-лимфоциты, CD8+ Т-лимфоциты.

There was an immunomorphology study in 12 vitiligo vulgaris patients aimed at the measuring the contents of interleukin-2 (CD25) receptor and major subpopulations of T cells (CD4+ and CD8+ lymphocytes) within the lesion foci (in the depigmentation area, edge zone and zone that is perifocal to the normally pigmented skin). Unlike healthy volunteers, evident expression of CD25 and CD8 antigens within all of the three vitiligo foci zones was discovered in the epidermis of the patients. The increased derma content of CD25+, CD4+ and CD8+ cells ($p < 0.001$ within all of the zones, Mann-Whitney U test) was discovered vs. the control group. The content of CD25+ cells correlated with that of CD8+ lymphocytes ($r=0.62$; $p=0.028$) and skin depigmentation area ($r=0.69$; $p=0.011$) in the dermal infiltrates. The discovered changes were most evident within the edge zone and zone that is perifocal to the normally pigmented skin. The data obtained prove that T-cell immunoreactions with the involvement of CD4+ and CD8+ lymphocytes in the pathologic process become activated in the skin of the patients suffering from vitiligo.

Key words: vitiligo, immunomorphology study, interleukin-2 receptor, CD4+ T lymphocytes, CD8+ T lymphocytes.

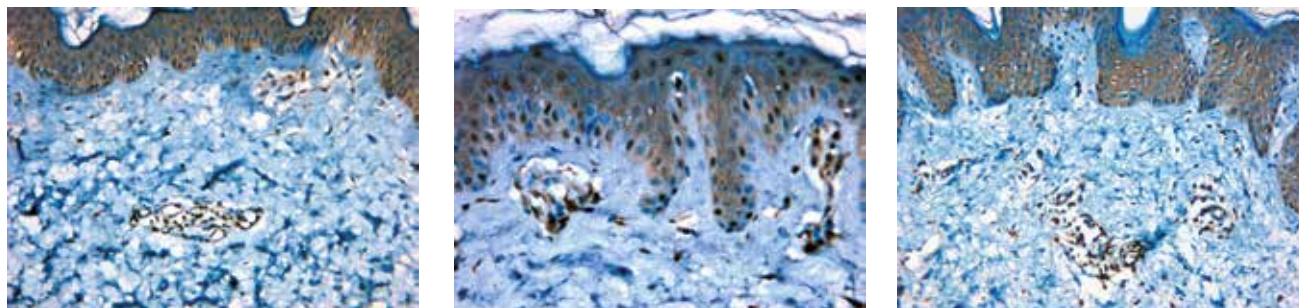
Этиология и патогенез витилиго до сих пор остаются предметом постоянных дискуссий. В научной литературе активно обсуждается роль иммунных и неиммунных механизмов в развитии заболевания [1–3]. Согласно современным представлениям деструкция меланоцитов в коже больных витилиго может быть обусловлена иммунными, аутоцитотоксическими или нейрогенными факторами [4–6]. В настоящее время наиболее вероятной признана аутоиммунная гипотеза патогенеза витилиго [7,8], в пользу которой свидетельствуют выявление у больных антимеланоцитарных антител [9–13], нередкая ассоциация дерматоза с другой аутоиммунной патологией [14–17], восстановление пигментации в очагах поражения при лечении методами, оказывающими иммуносупрессивное действие: кортикостероидными препаратами [18–20], ПУВА-терапией [21, 22]. Иммунный генез заболевания подтверждают сообщения о возмож-

ности развития витилиго после аллогенной трансплантации костного мозга и переливания лимфоцитарной массы [23–26].

Считается, что в развитии заболевания наряду с реакциями, опосредованными аутоантителами, большое значение имеют клеточные иммунные механизмы [27, 28]. Вместе с тем иммуноморфология кожи, в том числе состояние и взаимодействие иммунокомпетентных клеток в очагах витилиго, изучена недостаточно. В литературе имеются сведения о наличии в коже больных витилиго клеточных инфильтратов [29–33]. Однако в большинстве указанных работ проводилось классическое гистопатологическое исследование кожи, которое не может полноценно оценить особенности дермальных инфильтратов. Внедренный в последние годы иммуноморфологический анализ позволяет получить более точную информацию как о фенотипической характеристике клеточных элементов, так и об их функциональной активности.

Целью настоящей работы явилось иммуноморфологическое исследование в коже больных витилиго экспрессии рецептора для интерлейки-

Рис. 1. Экспрессия рецептора для ИЛ-2 (CD25) в очаге витилиго (эпидермис и дерма).



а) Зона депигментации. х 200;

б) Краевая зона. х 400;

в) Зона перифокальной нормально пигментированной кожи. х 200.

на-2 — ИЛ-2 (CD25) и содержания основных субпопуляций Т-клеток — CD4+ и CD8+ лимфоцитов.

Материал и методы

Критериями включения больных в исследование явились возраст старше 18 лет, типичная клиническая картина заболевания, вульгарная форма, активное течение заболевания, отсутствие какого-либо лечения в течение предшествующего года. Тяжесть кожного процесса оценивали по величине площади депигментации кожи, которую выражали в процентах от площади всей поверхности тела. Активность витилиго определяли по шестибальной шкале индекса VIDA (Vitiligo Disease Activity) и выражали в баллах от 1 до 4 [34]. Течение заболевания считали активным при наличии эпизодов ухудшения кожного статуса больными за последний год, что соответствовало значениям индекса VIDA от 1 до 4 баллов.

Биоптаты кожи брали с согласия больных из 3 зон очагов витилиго: зоны депигментации, краевой зоны (пограничной с очагами) и зоны пе-

рифокальной нормально пигментированной (видимо здоровой) кожи. Иммуноморфологические исследования проводили на парафиновых срезах по стандартной методике с предварительной демаскировкой в СВЧ-печи и применением проявляющей системы Novostain universal detection Kit (Novocastra laboratories Ltd, Великобритания). Для иммунофенотипирования использовали мышиные моноклональные антитела (Novocastra laboratories Ltd, Великобритания) к антигенам CD25 (маркер α -цепи рецептора ИЛ-2), CD4 (маркер субпопуляции Т-хелперов/индукторов) и CD8 (маркер субпопуляции цитотоксических Т-клеток). Антитела к CD25 применяли в рабочем разведении 1:150, к CD4 и CD8 — готовые к употреблению. Во всех случаях проводили докрасшивание ядер гематоксилином. Полученные препараты изучали в световом микроскопе Nikon Eclipse E600, фотографировали цифровой камерой Nikon D100.

Кроме оценки распределения антигенов в слоях кожи, в дерме проводили количественный анализ клеток, экспрессирующих указанные маркеры.

Таблица 1

Содержание CD25+, CD4+ и CD8+ клеток (в%) в дермальных инфильтратах здоровых добровольцев и больных витилиго

Субпопуляции клеток	Здоровые добровольцы (n=10)	Больные витилиго (n=12)			P	p1	p2
		Зона депигментации	Зона краевая	Зона пигментированной кожи			
CD25+	0 (0; 0)	15,0 (13,5; 18,0)	18,0 (15,5; 20,5)	18,5 (15,5; 21,5)	<0,001	<0,001	<0,001
CD4+	6,0 (5,0; 8,0)	11,5 (10,0; 13,0)	13,0 (10,5; 14,0)	12,0 (10,0; 15,0)	<0,001	<0,001	<0,001
CD8+	9,0 (7,0; 13,0)	21,5 (18,0; 24,5)	25,5 (22,5; 33,0)	25,5 (23,5; 29,0)	<0,001	<0,001	<0,001
CD4+/CD8+	0,65 (0,60; 0,71)	0,58 (0,46; 0,66)	0,43 (0,39; 0,53)	0,49 (0,39; 0,58)	0,098	0,005	0,002

Примечание. p, p1 и p2 — уровни статистической значимости при сравнении показателей у здоровых добровольцев и больных соответственно в зоне депигментации, краевой зоне и зоне перифокальной нормально пигментированной кожи; здесь и в таблице 2 значения показателей представлены в виде медиан и квартилей.

Для этого в 5 периваскулярных инфильтратах произвольно выбирали по 20 клеток, среди которых осуществляли подсчет количества позитивно окрашенных клеток, после чего для каждого препарата рассчитывали среднее значение относительного содержания CD25+, CD4+ и CD8+ клеток.

Статистическую обработку осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica'99 (StatSoft, США). Описание распределений количественных и порядковых признаков в выборках представляли в виде медиан (Me) и границ интерквартильных отрезков, качественных номинальных признаков — в виде абсолютных частот и процентов. При сравнении показателей до и после лечения внутри групп использовали критерий Вилкоксона, при сравнении групп друг с другом — U-тест Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили непараметрическим методом Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 12 больных с вульгарной формой витилиго (4 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 26 до 52 лет [Me 40,5; квартили 35,5; 46,0]. Продолжительность заболевания варьировала от 1,5 до 42 лет [Me 16,0(8,1; 24,0)], площадь депигментации — от 5 до 50% поверхности тела, величина [Me 20,0(9,0; 3,2)] индекса VIDA — от 1 до 4 баллов [Me 3,5(2,0;4,0)]. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев в возрасте от 29 до 64 лет (Me 46), у которых кожа для исследования была взята при косметических операциях. Группа больных и контрольная группа не различались статистически по возрасту и полу (соответственно $p=0,390$ и $p=0,203$).

При изучении иммуноморфологических препаратов кожи в контрольной группе реакция к антигену CD25 (рецептору для ИЛ-2) была отрицатель-

ной как в эпидермисе, так и в дерме. CD4+ и CD8+ лимфоциты в эпидермисе также отсутствовали, тогда как в дерме обнаруживали небольшое их количество (табл. 1).

В отличие от здоровых лиц в эпидермисе больных витилиго во всех трех зонах очагов поражения выявлена значительная экспрессия рецептора для ИЛ-2 (рис. 1). Наличие его в зоне депигментации констатировано у половины больных, в краевой зоне и зоне перифокальной пигментированной кожи — соответственно у 8 и 9 из 12 обследованных пациентов. Наиболее выраженная реакция к антигену CD25 наблюдалась в базальном и шиповатом слоях эпидермиса.

В дерме CD25+ клетки были обнаружены у 100% больных (при сравнении с контрольной группой $p < 0,001$ во всех 3 зонах, см. табл. 1). Положительная реакция наблюдалась в основном в клетках периваскулярных инфильтратов поверхностного сосудистого сплетения; единичные позитивно окрашенные клетки встречались среди коллагеновых волокон (см. рис. 1). В краевой и перифокальной пигментированной зонах количество CD25+ клеток было статистически значимо выше, чем в зоне депигментации (соответственно $p=0,041$ и $p=0,019$, табл. 2). Установлена умеренная корреляционная связь содержания CD25+ клеток в краевой зоне с площадью депигментации ($r=0,69$; $p=0,011$).

Иммунофенотипирование биопсийного материала с использованием моноклональных антител CD4 и CD8 выявило повышенное содержание Т-клеток в коже больных витилиго. В эпидермисе CD4+ клетки отсутствовали, в то же время CD8+ лимфоциты находили во всех трех зонах очагов поражения. В зонах депигментации и перифокальной пигментированной кожи они обнаружены у 5 пациентов, в краевой зоне — у 8. Позитивно окрашенные клетки располагались главным

Таблица 2

Сравнительная оценка содержания CD25+, CD4+ и CD8+ клеток (в %) в дермальных инфильтратах разных зон очагов витилиго (n=12)

Субпопуляции клеток	Зона депигментации	Зона краевая	Зона пигментированной кожи	P	p1	p2
CD25+	15,0 (13,5; 18,0)	18,0 (15,5; 20,5)	18,5 (15,5; 21,5)	0,041	0,019	0,456
CD4+	11,5 (10,0; 13,0)	13,0 (10,5; 14,0)	12,0 (10,0; 15,0)	0,674	0,689	0,759
CD8+	21,5 (18,0; 24,5)	25,5 (22,5; 33,0)	25,5 (23,5; 29,0)	0,041	0,050	0,328
CD4+/CD8+	0,58 (0,46; 0,66)	0,43 (0,39; 0,53)	0,49 (0,39; 0,58)	0,049	0,272	0,753

Примечание. p и p1 – уровень статистической значимости при сравнении показателей в зоне депигментации с показателями в краевой зоне и зоне перифокальной нормально пигментированной кожи; p2 – уровень статистической значимости при сравнении показателей в краевой зоне и зоне перифокальной нормально пигментированной кожи.

образом в базальном слое эпидермиса, реже — супрабазально (рис. 2).

В дерме CD4+ лимфоциты выявляли только в периваскулярных инфильтратах (рис. 3), в то время как CD8+ лимфоциты встречали как в составе периваскулярных инфильтратов, так и в виде изолированных клеток, располагавшихся в сосочковом слое дермы (см. рис. 2). Нередко CD8+ лимфоциты находили вблизи базального слоя эпидермиса в тесном контакте с эпителиоцитами. В дермальных инфильтратах содержание обеих субпопуляций лимфоцитов было увеличенным во всех зонах очагов витилиго ($p < 0,001$, см. табл. 1). У здоровых добровольцев CD4+ и CD8+ лимфоциты в сумме составляли 15% клеточного состава дермальных инфильтратов, тогда как в зоне депигментации, краевой зоне и зоне перифокальной пигментированной кожи очагов витилиго их сумма соответствовала 33, 38,5 и 37,5%.

Следует отметить, что в дерме больных CD8+ клетки в большей степени преобладали над CD4+ клетками, чем в группе здоровых добровольцев. В зоне депигментации, краевой зоне и зоне перифокальной пигментированной кожи их количество было выше количества CD4+ лимфоцитов соответственно в 1,8, 1,9 и 2,1 раза (в контрольной группе — в 1,5 раза, см. табл. 1). В дермальных инфильтратах зоны депигментации установлена прямая корреляционная связь содержания CD25+ клеток с уровнем CD8+ лимфоцитов ($r = 0,62$; $p = 0,028$). Соотношение CD4+/CD8+ лимфоцитов было сниженным в краевой зоне и зоне перифокальной пигментированной кожи (соответственно $p = 0,005$ и $p = 0,002$).

При сравнении субпопуляционного состава дермальных инфильтратов в разных зонах очагов витилиго содержание CD4+ клеток достоверно не различалось. Количество CD8+ лимфоцитов в краевой зоне было статистически значимо выше, а соотношение CD4+/CD8+ лимфоцитов ниже, чем в зоне депигментации (соответственно $p = 0,041$ и $p = 0,049$, см. табл. 2). Каких-либо корреляционных связей содержания CD4+ и CD8+ лимфоцитов с клиническими признаками заболевания не установлено.

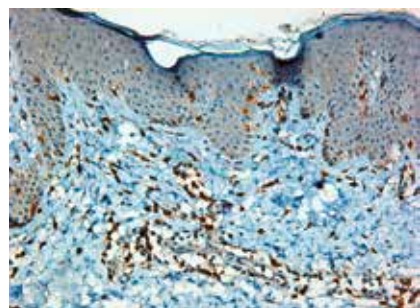
Обсуждение

В последние годы в литературе всё более активно обсуждается роль аутореактивных Т-клеток в развитии депигментации в очагах витилиго [2,8,27,28]. Обнаружение у больных витилиго в местах исчезновения меланоцитов увеличенного количества макрофагов и Т-клеток, экспрессирующих маркеры активации (CD25, HLA-DR) и кожного хоминга (CLA), а также выявление в зонах поражения активированных HLA-DR+ меланоцитов и кератиноцитов свидетельствуют о прямом участии локальных клеточных иммунных реакций в нарушении процессов меланогенеза [35–39]. Показано, что деструкция меланоцитов в галоневусах также ассоциирована с миграцией в кожу олигоклональных Т-лимфоцитов [40].

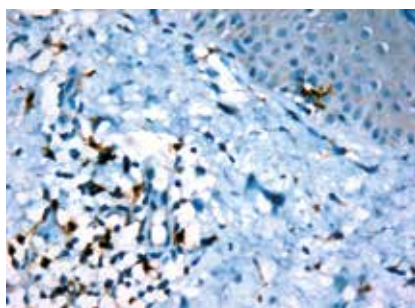
Установленная нами значительная экспрессия антигена CD25 (α-цепи рецептора для ИЛ-2) в очагах поражения подтверждает имеющиеся сведения о повышенной активации клеток в коже больных витилиго, опосредованной иммунными реакциями [36–38]. Известно, что ИЛ-2 относится к важнейшим медиаторам клеточного иммунитета, стимулирующим рост и дифференцировку Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, НК-клеток, лимфокинактированных клеток-киллеров и макрофагов, секрецию иммуноглобулинов [41]. Трансмембранный белок CD25, как правило, экспрессируется на активированных клетках и является одним из основных активационных маркеров.

Имеются сведения о присутствии небольшого количества CD25+ клеток в коже здоровых людей [42]. В наших исследованиях экспрессия антигена CD25 не была найдена ни у одного из 10 здоровых добровольцев. В отличие от контрольной группы, у больных витилиго рецептор для ИЛ-2 обнаружен во всех трех зонах очагов поражения, причем в дерме — у 100% обследованных пациентов. Следует подчеркнуть, что наличие его наблюдалось не только в зоне депигментации и краевой зоне, но и в перифокальной нормально пигментированной коже. Установленная нами корреляция содержания рецептора для ИЛ-2 в дермальных инфильтратах с площадью поражения указывает

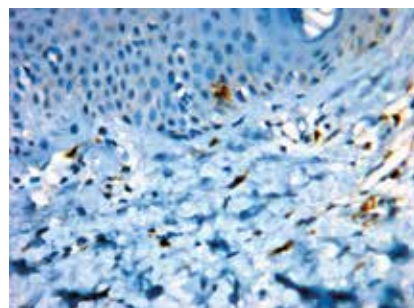
Рис. 2. CD8+ клетки в очаге витилиго (эпидермис и дерма).



а) Зона депигментации. x 200;



б) Краевая зона. x 400;



в) Зона перифокальной нормально пигментированной кожи. x 400.

на взаимосвязь иммунных реакций и процессов депигментации кожи. Полученные данные о выраженной экспрессии рецептора для ИЛ-2 в очагах витилиго коррелируют с результатами исследований, установивших повышенное содержание его растворимой формы в крови больных [43-45]. Указанные факты свидетельствуют об активации иммунной системы больных витилиго как на локальном, так и на системном уровне.

Анализ содержания Т-клеток в коже больных выявил увеличенное количество как CD4+, так и CD8+ лимфоцитов в очагах витилиго. Аналогичные результаты получены и в некоторых зарубежных исследованиях [35,38]. Инфильтрация кожи CD4+ и CD8+ лимфоцитами считается одним из показателей иммунного воспаления, составляющего патогенетическую основу многих хронических дерматозов, таких как псориаз, атопический дерматит, красный плоский лишай и др., и свидетельствует о вовлечении в патологический процесс Т-клеточного звена иммунной системы.

Показано, что отдельные Т-клетки могут встречаться и в коже здоровых людей [42,46]. В эпидермисе выявляются преимущественно CD8+ лимфоциты, в дермальных инфильтратах CD4+ и CD8+ клетки обнаруживаются примерно в одинаковых пропорциях. В наших исследованиях Т-лимфоциты в эпидермисе здоровых добровольцев не определялись, в дермальных инфильтратах они составляли 15% клеточного состава. У больных витилиго Т-клетки выявлялись значительно чаще. Фенотип эпидермальных Т-клеток был представлен CD8+ лимфоцитами. В дерме встречались как CD4+, так и CD8+ лимфоциты, однако суммарное содержание их более чем в 2 раза превышало таковое в контрольной группе.

При оценке субпопуляционного состава дермальных инфильтратов у больных витилиго выявлено преобладание CD8+ лимфоцитов над CD4+ клетками. Доминирование CD8+ лимфоцитов в очагах витилиго установлено и в других работах [37,38]. В нашем исследовании содержание CD8+ лимфоцитов в зоне депигментации коррелировало с содержанием CD25+ клеток, что свидетельствует о прямой взаимосвязи изменений

уровня цитотоксических Т-лимфоцитов и активационных процессов в коже.

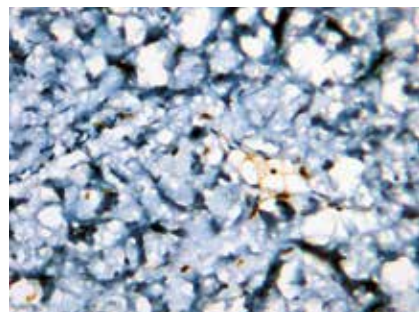
До настоящего времени не выяснено, какая из субпопуляций Т-клеток — CD4+ или CD8+ — играет ведущую роль в патогенезе заболевания. Многие авторы считают, что деструкция меланоцитов обусловлена главным образом цитотоксическим действием CD8+ Т-лимфоцитов [47-53]. В частности, в целом ряде исследований показано, что в крови HLA-A2-позитивных больных витилиго обнаруживаются меланоцит-специфические CD8+ лимфоциты, реагирующие *ex vivo* с меланоцитарными дифференцировочными антигенами MelanA/MART1, tyrosinase и gp100, и экспрессирующие рецептор кожного хоминга CLA. Эти аутореактивные клетки чаще выявляются у больных с большей площадью депигментации [47] и высокой активностью кожного процесса [49,52].

Сравнительный анализ иммуноморфологических препаратов в разных зонах очагов витилиго показал, что наиболее выраженные изменения клеточных иммунных реакций наблюдаются в краевой зоне и зоне перифокальной пигментированной кожи, на что указывают и некоторые зарубежные исследования [36-39].

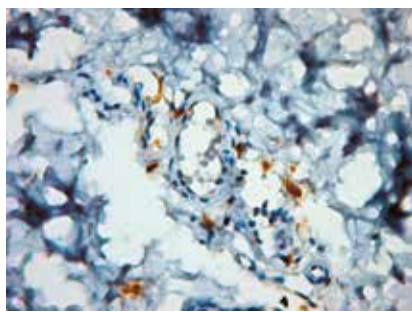
Таким образом, проведенными иммуноморфологическими исследованиями в коже больных витилиго установлено повышенное содержание рецептора для ИЛ-2 (CD25) и основных субпопуляций Т-клеток — CD4+ и CD8+ лимфоцитов, что свидетельствует об участии в развитии дерматоза клеточно-опосредованных иммунных реакций и подтверждает концепцию иммунного генеза заболевания. Согласно полученным данным наиболее активно иммунопатологические реакции протекают в краевой зоне и зоне перифокальной пигментированной кожи очагов витилиго.

До сих пор этиология витилиго, а также характер первичного дефекта остаются невыясненными. Для уточнения патогенетической роли иммунных механизмов в развитии депигментации у больных витилиго требуется проведение дальнейших исследований с использованием широкой панели моноклональных антител к антигенам

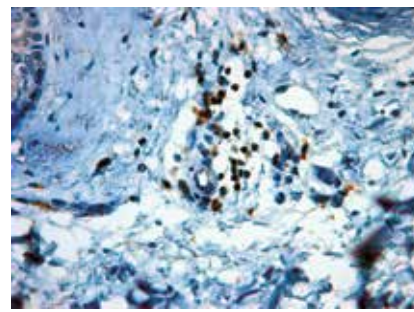
Рис. 3. CD4+ клетки в очаге витилиго (периваскулярные инфильтраты).



а) Зона депигментации. х 200;



б) Краевая зона. х 400;



в) Зона перифокальной нормально пигментированной кожи. х 400.

не только иммунокомпетентных клеток, но и меланоцитов и других клеточных элементов микроокружения.

Выводы

1. В коже больных витилиго, в отличие от здоровых добровольцев, выявляется повышенная экспрессия рецептора для ИЛ-2 (CD25), которая определяется не только в зоне депигментации и краевой зоне очагов витилиго, но и в перифокальной нормально пигментированной коже.
2. В очагах витилиго обнаружено повышенное по сравнению с контрольной группой содержание основных субпопуляций Т-клеток — CD4+ и CD8+ лимфоцитов с преобладанием последних и значительным снижением соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов. В эпидермисе фенотип Т-клеток представлен CD8+ лимфоцитами, в дерме — CD4+ и CD8+ лимфоцитами. Изменения содержания CD8+ лимфоцитов и соотношения CD4+/CD8+ лимфоцитов наиболее выражены в краевой зоне и зоне перифокальной нормально пигментированной кожи.
3. В дермальных инфильтратах очагов витилиго содержание CD25+ клеток коррелирует с содержанием CD8+ лимфоцитов и площадью депигментации кожи.
4. Полученные данные свидетельствуют об активации в коже больных витилиго Т-клеточного звена иммунной системы с вовлечением в патологический процесс иммунных реакций, опосредованных CD4+ и CD8+ лимфоцитами.

Литература

1. Bystryn J.-C. Immune mechanisms in vitiligo. *Clin Dermatol* 1997;15:853-861.
2. Sehgal V.N., Srivastava G. Vitiligo: auto-immunity and immune responses. *Int J Dermatol* 2006;45:583-590.
3. Dell'Anna M.L., Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res* 2006;19:406-411.
4. Castanet J., Ortonne J.-P. Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol* 1997; 15:845-851.
5. Kovacs S.O. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:647-666.
6. Njoo M.D., Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(3):167-181.
7. Kemp E.H., Waterman E.A., Weetman A.P. Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity* 2001;34:65-77.
8. Ongenaes K., van Geel N., Naeyaert J.-M. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003;16:90-100.
9. Naughton G.K., Reggiardo D., Bystryn J.-C. Correlations between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:978-981.
10. Harning R., Cui J., Bystryn J.-C. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97:1078-1080.
11. Yu H.-S., Kao C.-H., Yu C.-L. Coexistence and relationship of antikeratinocyte and antimelanocyte antibodies in patients with non-segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol* 1993;100(6):823-828.
12. Cui J., Arita Y., Bystryn J.-C. Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1993;100(6):812-815.
13. Cui J., Bystryn J.-C. Melanoma and vitiligo are associated with antibody responses to similar antigens on pigment cells. *Arch Dermatol* 1995;131:314-318.
14. Gould I.M., Gray R.S., Urbaniak S.J. et al. Vitiligo in diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 1985;113:153-155.
15. Zauli D., Tosti A., Biasco G. et al. Prevalence of autoimmune atrophic gastritis in vitiligo. *Digestion* 1986;34:169-172.
16. Kurtev A., Dourmishev A.L. Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:109-111.
17. Kakourou T., Kanaka-Gantenbein C., Papadopoulou A. et al. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):220-223.
18. Radakovic-Fijan S., Fornsinn-Friedl A.M., Hnigsmann H., Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):814-817.
19. Cockayne S.E., Messenger A.G., Gawkrödger D.J. Vitiligo treated with topical corticosteroids: children with head and neck involvement respond well. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(6):964-965.
20. Kwinter J., Pelletier J., Khambalia A., Pope E. High-potency steroid use in children with vitiligo: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(2):236-241.
21. Grimes P.E. Psoralen photochemotherapy for vitiligo. *Clin Dermatol* 1997;15:921-926.
22. Roelandts R. Photo(chemo) therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:1:1-4.
23. Neumeister P., Strunk D., Apfelbeck U. et al. Adoptive transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma [letter]. *Lancet* 2000;355(15):1334-1335.
24. Au W.Y., Yeung C.K., Chan H.H., Lie A.K. Generalized vitiligo after lymphocyte infusion for relapsed leukaemia. *Br J Dermatol* 2001;145:1015-1017.
25. Alajlan A., Alfadley A., Thestrup-Pedersen K. Transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(4):606-610.
26. Campbell-Fontaine A., Coad J.E., Kovach R., Ericson S.G. Adoptive transfer of vitiligo after allogeneic peripheral blood stem cell transplant. *Bone Marrow Transplantation* 2005;36:745-746.
27. van den Wijngaard R., Wankowicz-Kalinska A., Pals S. et al. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. *Lab Invest* 2001;81(8):1061-1067.
28. Le Poole I.C., Wankowicz-Kalinska A., van den Wijngaard R. et al. Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9(1):68-72.
29. Gokhale B.B., Mehta L.N. Histopathology of vitiliginous skin. *Int J Dermatol* 1983;22:477-480.
30. Le Poole I.C., Das P.K. Microscopic changes in vitiligo. *Clin Dermatol* 1997;15:863-873.
31. Montes L.F., Abulafia J., Wilborn W.H. et al. Value of histopathology in vitiligo. *Int J Dermatol* 2003;42:57-61.
32. Hann S.-K., Kim Y.-S., Yoo J.H., Chun Y.-S. Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(4):589-596.
33. Sharquie K.E., Mehenna S.H., Naji A.A., Al-Azzawi H. Inflammatory changes in vitiligo. Stage I and II depigmentation. *Am J Dermatopathol* 2004;26(2):108-112.
34. Njoo M.D., Das P.K., Bos J.D., Westerhof W. Association of the Koebner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol* 1999;135:407-413.
35. Al Badri A.M.T., Todd P.M., Garioch J.J. et al. An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo. *J Pathol* 1993;170:2:149-155.
36. Abdel-Naser M.B., Kruger-Krasagakes S., Krasagakis K. et al. Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo. *Pigment Cell Res* 1994;7:1-8.
37. Le Poole I.C., van den Wijngaard R., Westerhof W., Das P.K. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* 1996;148:4:1219-1228.
38. van den Wijngaard R., Wankowicz-Kalinska A., Le Poole C. et al. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA+ T cells at the perilesional site. *Lab Invest* 2000;80:1299-1309.

39. Le Poole I.C., Stennett L.S., Bonish B.K. et al. Expansion of vitiligo lesions is associated with reduced epidermal CDw60 expression and increased expression of HLA-DR in perilesional skin. Br J Dermatol 2003;149:739-748.
40. Musette P., Bachelez H., Flageul B. et al. Immune-mediated destruction of melanocytes in Halo Nevi is associated with the local expansion of a limited number of T cell clones. J Immunol 1999;162:1789-1794.
41. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник. М.: Медицина, 1999; 608.
42. Ярилин А.А. Кожа как часть иммунной системы. Materia Medica 1994;2:7-36.
43. Honda Y., Okubo Y., Koga M. Relationship between levels of soluble interleukin-2 receptors and the types and activity of vitiligo. J Dermatol 1997;24:561-563.
44. Yeo U.C., Yang Y.S., Park K.B. et al. Serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in vitiligo patients. J Dermatol Sci 1999;19:182-188.
45. Прошутинская Д.В. Оценка содержания растворимого рецептора к интерлейкину-2 и показателей интерферонового статуса в крови детей, больных витилиго. Вестн. дерматол. венерол. 2006;5:66-68.
46. DeBenedictis C., Joubeh S., Zhang G. et al. Immune functions of the skin. Clin Dermatol 2001;19:573-585.
47. Ogg G.S., Dunbar P.R., Romero P. et al. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. J Exp Med 1998;188(6):1203-1208.
48. Yee C., Thompson J.A., Roche P. et al. Melanocyte destruction after antigen-specific immunotherapy of melanoma: direct evidence of T cell-mediated vitiligo. J Exp Med 2000;192(11):1637-1643.
49. Lang K.S., Caroli C.C., Muhm A. et al. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8+ T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. J Invest Dermatol 2001;116(6):891-897.
50. Palermo B., Campanelli R., Garbelli S. et al. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART-1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. J Invest Dermatol 2001;117:326-332.
51. Le Gal F.-A., Avril M.-F., Bosq J. et al. Direct evidence to support the role of antigen-specific CD8+ T cells in melanoma-associated vitiligo. J Invest Dermatol 2001;117(6):1464-1470.
52. Mandelcorn-Monson R.L., Shear N.H., Yau E. et al. Cytotoxic T lymphocyte reactivity to gp100, MelanA/MART-1, and tyrosinase, in HLA-A2-positive vitiligo patients. J Invest Dermatol 2003;121(3):550-556.
53. Mantovani S., Garbelli S., Palermo B. et al. Molecular and functional bases of self-antigen recognition in long-term persistent melanocyte-specific CD8+ T cells in one vitiligo patient. J Invest Dermatol 2003;121(2):308-314.

Поступила в редакцию 29.01.2008

ЗАЩИТНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КОЖИ

КАРТАЛИН®

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



Показания к применению:

- Псориаз
- Нейродермит
- Хроническая экзема
- Кератодермии

Эффективность «Карталина» обеспечивается комплексом натуральных биологически активных веществ, входящих в его состав.

«Карталин» не содержит гормональных компонентов.

Применяется для лечения хронических дерматозов. Препарат абсолютно не токсичен, хорошо сочетается с другими средствами и методами лечения. Может применяться у взрослых и детей. В среднем лечение длится от 1,5 до 3-х месяцев, в зависимости от давности и распространенности заболевания. Использование средства «Карталин» позволяет производить лечение в амбулаторных условиях, что значительно снижает стоимость курсового лечения и повышает качество жизни.

Средство «Карталин» прошло клинические испытания на базе клиники кожных болезней Сибирского государственного медицинского университета, а также во многих дермато-венерологических диспансерах России и специализированных учреждениях ближнего зарубежья: Украины и Казахстана.

По завершении клинических испытаний защитно-профилактическое средство «Карталин» получило положительную оценку, как исследователей, так и пациентов, что позволяет рекомендовать средство «Карталин» к использованию в дерматологической практике.

За справками и приобретением препарата обращаться в ООО «Астрофарма»

адрес: 634055, г. Томск, а/я 3923
телефон: (3822) 50-68-19, 50-68-59
e-mail: kmg@mail.tomsknet.ru
www.kartalin.ru

СОДЕРЖАНИЕ СУБФРАКЦИЙ ЛИПОПРОТЕИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ИХ СВЯЗЬ С ФЕНОТИПОМ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

ШИРИНСКИЙ И.В. *, ШИРИНСКИЙ В.С. *, КОЖЕВНИКОВ В.С. **

The content of lipoprotein subfractions in the blood serum and their relation to the phenotype of immunocompetent cells in psoriasis patients

SHIRINSKY I.V., SHIRINSKY V.S., KOZHEVNIKOV V.S.

* Лаборатория иммунофармакологии ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН.

** Лаборатория клинической иммунологии ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН.

Псориаз ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Механизмы ускоренного развития атеросклероза при псориазе изучены недостаточно. Целью настоящего исследования являлась оценка липидного профиля у больных псориазом и связи дислипотеинемии с выраженностью поражения кожи и параметрами иммунного статуса. Обследованы 7 больных с тяжелым течением псориаза и 120 здоровых лиц. Выявлено повышение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой и промежуточной плотности. Определялась положительная ассоциация содержания холестерина липопротеинов низкой плотности с содержанием HLA-DR+ моноцитов периферической крови. Сделан вывод, что у больных псориазом изменение состава субфракций липопротеинов сыворотки носит проатерогенный характер и связано с активацией моноцитарно-макрофагального звена иммунитета.

Ключевые слова: псориаз, нарушения липидного обмена, атеросклероз.

Psoriasis is associated with the increased risk of cardiovascular diseases. The mechanisms of accelerated atherosclerosis development at psoriasis are not adequately investigated. The objective of this study was to assess the lipid profile of psoriasis patients as well as relation between dislipoproteinemia and extent of the skin affection and immune status parameters. Seven patients with severe psoriasis and 120 healthy people were studied. The increased content of low-density lipoprotein cholesterol and decreased content of high density and intermediate density lipoprotein cholesterol was discovered. The positive association between the LDL cholesterol content and content of HLA-DR+ monocytes in the peripheral blood was determined. The conclusion was made that the change in the composition of serum lipoprotein subfractions in psoriasis patients is proatherogenic, and is related to the activation of the monocytic and macrophageal component of the immune system.

Key words: psoriasis, lipid metabolism disorders, atherosclerosis.

Показано, что псориаз является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Механизмы, приводящие к ускоренному развитию атеросклероза при псориазе, изучены недостаточно. Среди них могут быть генетически детерминированное нарушение обмена липидов, системное воспаление, вызванное активацией Т-хелперов типа I, и использование препаратов, повышающих уровень холестерина (циклоsporин А, ретиноиды). Целью настоящего исследования было сравнение содержания холестерина и триглицеридов субфракций липопротеинов сыворотки крови у больных псориазом и здоровых лиц и оценка связи изменений липидного профиля с выраженностью воспаления кожи и параметрами иммунного статуса.

Материал и методы

В исследование были включены 7 больных в возрасте от 24 до 76 лет, страдающих вульгарным псориазом. Клиническое обследование включало оценку индекса распространенности и выраженности поражения кожи (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) [3] и пятибалльную общую оценку поражения кожи врачом.

Изучалось содержание холестерина и триглицеридов в следующих субфракциях липопротеинов — липопротеинах высокой плотности (ЛПВП) 2а и 2в (ЛПВП₂), 3а, 3в и 3с (ЛПВП₃), липопротеинах низкой плотности (ЛПНП) 1, 2 и 3 (ЛПНП₁₋₃), липопротеинах промежуточной плотности (ЛППП) и липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) 3, 4 и 5 (ЛПНП₃₋₅) и 1 и 2 (ЛПОНП₁₋₂). Концентрация холестерина в частицах липопротеинов оценивалась с помощью метода малоуглового рентгеновского рассеивания (МУРР) [4].

Иммунологическое обследование заключалось в определении содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-киллеры), CD19 (В-лимфоциты), CD16+

(NK-клетки) и моноцитов, экспрессирующих HLA-DR (молекула главного комплекса гистосовместимости класса II) в периферической крови с помощью проточной цитометрии с использованием стандартной методики фенотипирования поверхностных клеточных маркеров [5]. Для иммунофенотипирования использовались моноклональные антитела фирмы МедБиоСпектр, Москва.

Контрольная группа состояла из 120 здоровых людей в возрасте от 36 до 59 лет. Эта группа представляла собой популяционную выборку людей без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний из неорганизованного населения Новосибирска. Группа контроля была сопоставима по возрасту и полу с больными псориазом, принявшими участие в исследовании.

Проводилось сравнение содержания холестерина и триглицеридов субфракций липопротеинов у больных псориазом и лиц контрольной группы. У пациентов изучалась корреляция параметров липидного профиля с выраженностью поражения кожи и показателями иммунного статуса. Статистическая значимость различий между группами оценивалась с помощью

непараметрического критерия Манна-Уитни, достоверность корреляции определялась с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Для статистических вычислений использовался программный пакет SPSS for Windows, версия 9.

Результаты

У пациентов определялся псориаз тяжелого течения (средний балл PASI составил 28,16) со средней продолжительностью 12,8 года. Больные не получали системной терапии псориаза, фототерапии в течение 1 мес. до включения в исследование. Единственным видом лечения было назначение местных глюкокортикоидов. В сравнении с группой контроля выявлено статистически значимое повышение концентрации холестерина ЛПНП₁₋₃, снижение содержания ЛПВП₂, ЛПВП и ЛППП (см. рисунок). Определялась положительная корреляция содержания HLA-DR+ моноцитов с уровнем холестерина ЛПНП₁₋₃ и ЛПНП (см. таблицу). Корреляции содержания липопротеинов с выраженностью поражения кожи не зарегистрировано.

Таблица

Корреляция содержания холестерина субфракций липопротеинов сыворотки, показателей иммунного статуса и выраженности поражения кожи. *r* — коэффициент корреляции Пирсона, * — *p*<0,05

Субфракция липопротеинов		Лимфоциты					HLA-DR+ моноциты	PASI	Общая оценка поражения кожи
		CD3	CD4	CD8	CD19	CD16			
ЛПВП ₃	<i>r</i>	-0,7	-0,7	0,2	0,0	0,7	-0,2	-0,3	-0,1
	<i>p</i>	0,112	0,138	0,756	0,940	0,088	0,645	0,519	0,850
ЛПВП ₂	<i>r</i>	0,4	0,3	-0,2	-0,6	-0,2	-0,2	0,2	0,2
	<i>p</i>	0,483	0,573	0,701	0,245	0,685	0,679	0,775	0,674
ЛПВП	<i>r</i>	-0,3	-0,4	0,0	-0,4	0,5	-0,3	-0,2	0,1
	<i>p</i>	0,506	0,484	0,999	0,399	0,343	0,509	0,741	0,902
ЛПНП ₁₋₃	<i>r</i>	-0,3	-0,2	0,4	-0,1	0,3	1,0	-0,4	-0,4
	<i>p</i>	0,509	0,722	0,434	0,920	0,594	0,001*	0,418	0,407
ЛППП	<i>r</i>	0,4	0,5	-0,2	-0,3	-0,4	0,3	0,0	-0,1
	<i>p</i>	0,394	0,259	0,703	0,535	0,459	0,502	0,972	0,815
ЛПНП	<i>r</i>	-0,2	0,0	0,3	-0,1	0,2	0,9	-0,4	-0,4
	<i>p</i>	0,695	0,935	0,551	0,822	0,759	0,005*	0,481	0,430
ЛПОНП	<i>r</i>	0,1	0,1	-0,6	0,4	-0,1	-0,8	-0,1	0,0
	<i>p</i>	0,899	0,814	0,210	0,394	0,854	0,052	0,866	0,958
ЛПНП ₁	<i>r</i>	0,1	0,3	-0,8	0,5	-0,1	-0,8	-0,1	-0,2
	<i>p</i>	0,846	0,547	0,084	0,365	0,808	0,051	0,885	0,728

Обсуждение

В настоящем исследовании выявлены повышение содержания холестерина ЛПНП₁₋₃ у пациентов с псориазом и положительная корреляция содержания ЛПНП₁₋₃ и HLA-DR⁺-моноцитов.

Ассоциация изменения состава субфракций липопротеинов с риском сердечно-сосудистых заболеваний впервые была установлена во Фрамингамовском исследовании, где приблизительно половина случаев коронарной болезни сердца возникала у людей с нормальным содержанием общего холестерина сыворотки, но нарушенным соотношением различных субклассов липопротеинов [6]. Определение изменений состава субфракций липопротеинов является одним из основных методов раннего выявления риска ишемической болезни сердца [7-9]. Существует несколько классификаций субфракций ЛПНП, основанных на размере, плотности и химическом составе частиц. Так, при электрофорезе в геле выделяется три типа ЛПНП — тип А (размер частиц 26,35–28,5 нм), тип АВ, или промежуточный (размер частиц 25,75–26,34 нм) и тип В (размер частиц 22–25 нм). Преобладание ЛПНП, относящихся к типу А, реже ассоциировано с коронарной болезнью сердца. Выявляемые методом МУРР ЛПНП₁₋₃ соответствуют ЛПНП типа В, которые считаются наиболее атерогенными [7, 8, 10, 11] благодаря лучшей способности проникать между эндотелиальными

порами [8]. Так, показано, что диабет II типа и метаболический синдром, при которых в значительной степени повышен риск развития атеросклероза, характеризуются повышением содержания холестерина ЛПНП типа В [8, 12]. Увеличение содержания холестерина ЛПНП₁₋₃ у больных псориазом, выявленное в нашем исследовании, может быть одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у этой группы пациентов.

В недавно проведенном крупномасштабном исследовании [13] было выявлено повышение содержания холестерина ЛПОНП и ЛПВП у больных псориазом в дебюте болезни. По мнению авторов, это свидетельствовало о генетически обусловленном нарушении метаболизма липидов при псориазе. В нашем исследовании увеличение концентрации холестерина наблюдалось в других субфракциях липопротеинов — ЛПНП₁₋₃, что может являться результатом приобретенного характера дислипидемии. Поскольку больные не получали системного лечения, обладающего способностью влиять на метаболизм липидов, можно предположить, что причиной нарушения липидного профиля являлись эндогенные факторы. В частности, повышение активности липазы поджелудочной железы, выявляемое у большинства пациентов с псориазом [14], может приводить к выявленным изменениям.

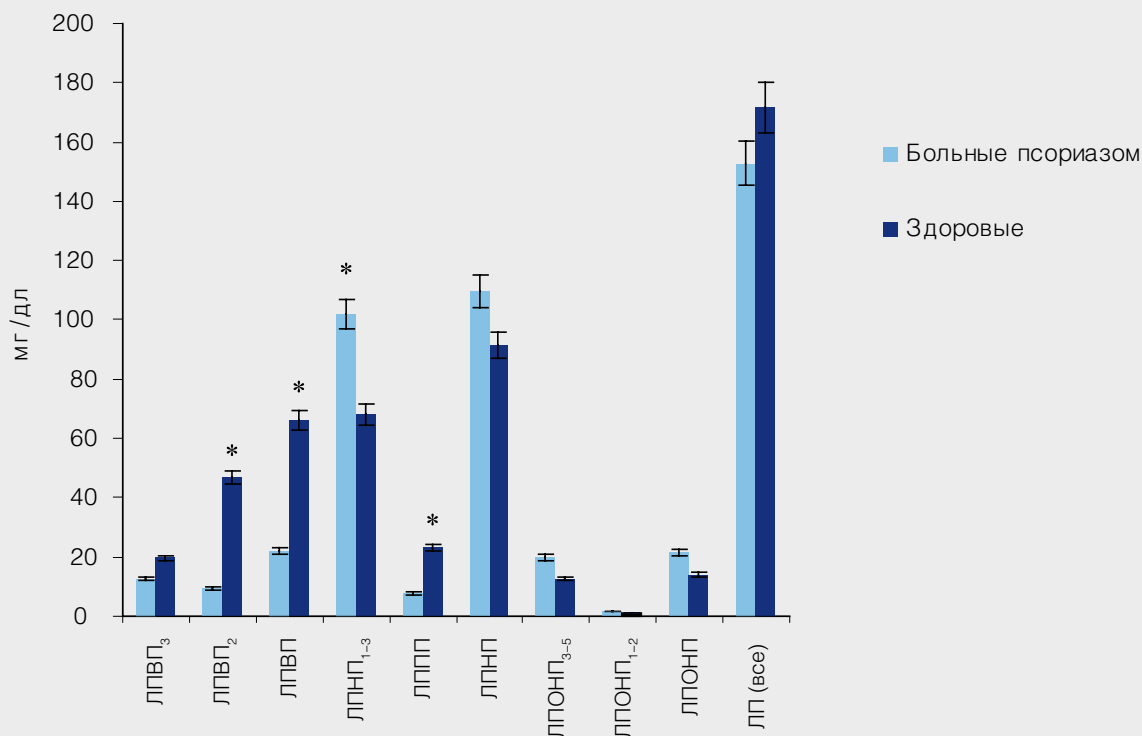


Рис. 1. Содержание холестерина субфракций липопротеинов (ЛП) у больных псориазом и здоровых лиц. (Звездочкой отмечены статистически достоверные различия).

В ряде исследований была продемонстрирована обратная связь между содержанием ЛПВП и риском коронарной болезни сердца [15–18]. Показано, что высокий уровень ЛПВП в значительной степени генетически детерминирован [8, 19]. В отличие от данных L. Mallbris и соавт. [13] в нашем исследовании уровень холестерина ЛПВП у больных псориазом был снижен по сравнению с контролем, что может быть объяснено большей длительностью болезни и приобретенным характером этих изменений.

Оксисленные ЛПНП способны повышать экспрессию МНС II класса на моноцитах и способствовать их дифференцировке в макрофаги и образованию пенистых клеток [20]. Выявленная в настоящем исследовании положительная корреляция содержания холестерина ЛПНП₁₋₃ и ЛПНП с содержанием HLA-DR⁺-моноцитов может свидетельствовать об активации моноцитов периферической крови у больных псориазом, инициированной повышением содержания холестерина ЛПНП₁₋₃ и ЛПНП.

Заключение

Наличие тяжелого псориаза ассоциировано с проатерогенными изменениями в субфракциях липопротеинов и вторичной активацией моноцитов периферической крови. Пациентам с псориазом необходимо раннее выявление и коррекция нарушений липидного обмена.

Выражаем благодарность доктору Ягодиной Е. В. (кафедра дерматологии Новосибирской медицинской академии) за оценку поражения кожи у пациентов.

Литература

- Gelfand J. M., Neimann A. L., Shin D. B., Wang X., Margolis D. J., Troxel A. B. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis // *JAMA*. -2006.-Vol. 296.-P. 1735-1741.
- Mallbris L., Akre O., Granath F., Yin L., Lindelof B., Ekblom A., Stahle-Backdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients // *Eur J Epidemiol*. -2004.-Vol. 19.-P. 225-230.
- van de Kerkhof P. C. The Psoriasis Area and Severity Index and alternative approaches for the assessment of severity: persisting areas of confusion // *Br J Dermatol*. -1997.-Vol. 137.-P. 661-662.
- Tuzikov F. V., Tuzikova N. A., Galimov R. V., Panin L. E., Nevinsky G. A. General model to describe the structure and dynamic balance between different human serum lipoproteins and its practical application. // *Med Sci Monit*. -2002.-Vol. 8.-P. 79-88.
- Robinson J. P., Darzynkiewicz Z., Dean P. N., Dressler L. G., Rabinovitch P. S., Stewart C. C., Tanke H. J., Wheelless L. L., eds. *Current Protocols in Cytometry*. 1997, Wiley: New York.
- Kannel W. B., Castelli W. P., Gordon T., McNamara P. M. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study // *Ann Intern Med*. -1971.-Vol. 74.-P. 1-12.
- Assmann G. Pro and con: high-density lipoprotein, triglycerides, and other lipid subfractions are the future of lipid management // *Am J Cardiol*. -2001.-Vol. 87.-P. 2B-7B.
- Austin M. A., Hokanson J. E., Brunzell J. D. Characterization of low-density lipoprotein subclasses: methodologic approaches and clinical relevance // *Curr Opin Lipidol*. -1994.-Vol. 5.-P. 395-403.
- Castelli W. P. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease // *Atherosclerosis*. -1996.-Vol. 124 Suppl. -P. S1-9.
- Rajman I., Kendall M. J., Cramb R., Holder R. L., Salih M., Gamage M. D. Investigation of low density lipoprotein subfractions as a coronary risk factor in normotriglyceridaemic men // *Atherosclerosis*. -1996.-Vol. 125.-P. 231-242.
- Theodoraki T. G., Tsoukatos D. C., Karabina S. A., Rallidis L. S., Papanagoukakis N. H., Tselepis A. D. LDL subfractions in patients with myocardial infarction: effect of smoking and beta-blocker treatment // *Ann Clin Biochem*. -2000.-Vol. 37 (Pt 3). -P. 313-318.
- Frost R. J., Otto C., Geiss H. C., Schwandt P., Parhofer K. G. Effects of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia // *Am J Cardiol*. -2001.-Vol. 87.-P. 44-48.
- Mallbris L., Granath F., Hamsten A., Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease // *J Am Acad Dermatol*. -2006.-Vol. 54.-P. 614-621.
- Pietrzak A., Lecewicz-Torun B. Activity of serum lipase [EC 3.1.1.3] and the diversity of serum lipid profile in psoriasis // *Med Sci Monit*. -2002.-Vol. 8.-P. CR9-CR13.
- Gordon D. J., Probstfield J. L., Garrison R. J., Neaton J. D., Castelli W. P., Knoke J. D., Jacobs D. R., Jr., Bangdiwala S., Tyroler H. A. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies // *Circulation*. -1989.-Vol. 79.-P. 8-15.
- Gordon D. J., Rifkind B. M. High-density lipoprotein—the clinical implications of recent studies // *N Engl J Med*. -1989.-Vol. 321.-P. 1311-1316.
- Miller G. J., Miller N. E. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease // *Lancet*. -1975.-Vol. 1.-P. 16-19.
- Rhoads G. G., Gulbrandsen C. L., Kagan A. Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men // *N Engl J Med*. -1976.-Vol. 294.-P. 293-298.
- Feinleib M., Garrison R. J., Fabsitz R., Christian J. C., Hrubec Z., Borhani N. O., Kannel W. B., Rosenman R., Schwartz J. T., Wagner J. O. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results // *Am J Epidemiol*. -1977.-Vol. 106.-P. 284-285.
- Frostegard J., Nilsson J., Haegerstrand A., Hamsten A., Wigzell H., Gidlund M. Oxidized low density lipoprotein induces differentiation and adhesion of human monocytes and the monocytic cell line U937 // *Proc Natl Acad Sci U S A*. -1990.-Vol. 87.-P. 904-908.

Поступила в редакцию 11.04.2007



Фото 1. Вульгарный ихтиоз.



Фото 2. Гранулематозный хейлит Мишера.



Фото 3. Мигрирующая личинка (larva migrans).



Фото 4. Пустулезный псориаз Цумбуша.



Фото 5. Пластинчатый ихтиоз.

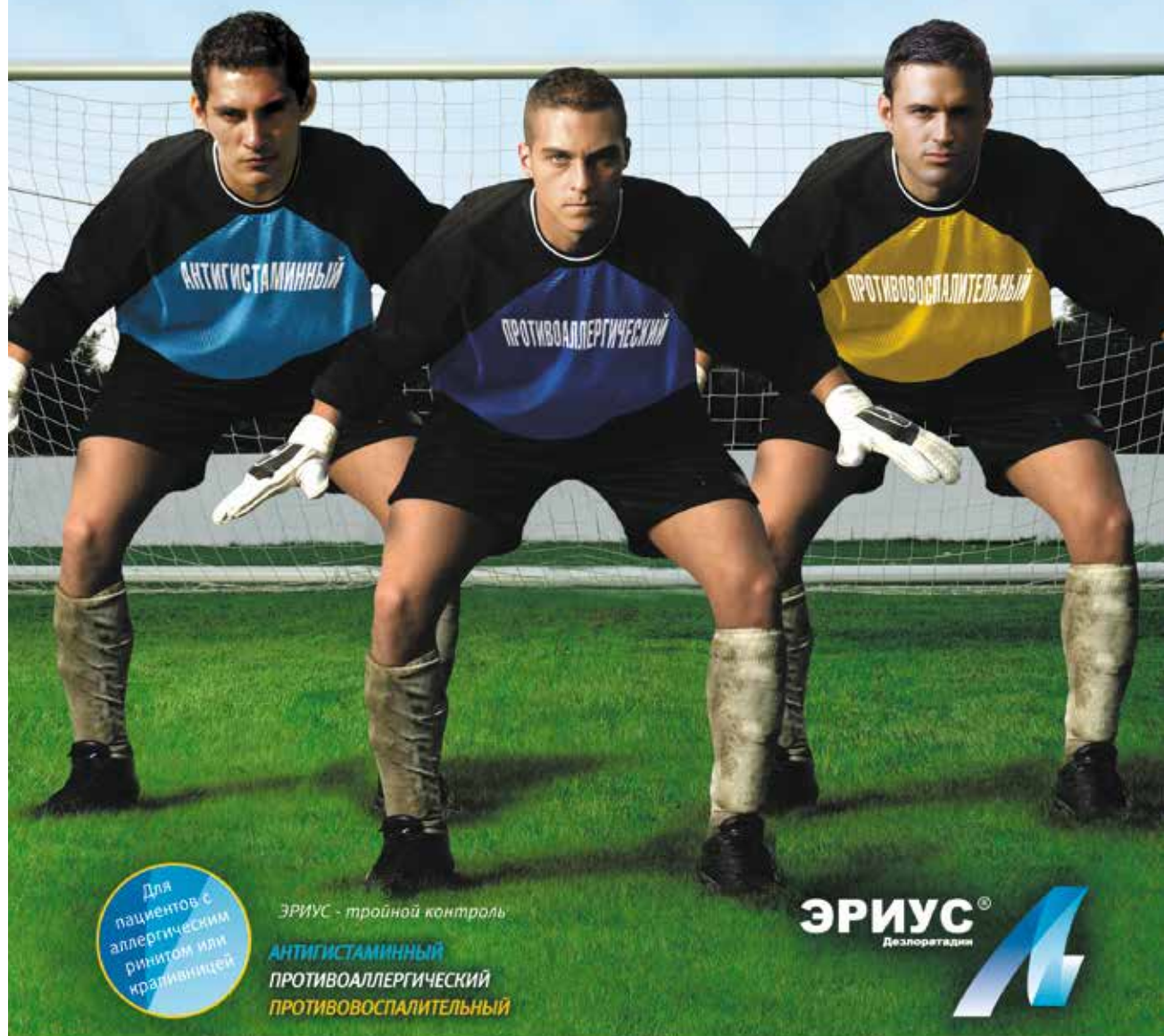


Фото 6. Пустулезный псориаз ладоней и подошв Барбера.

ЭРИУС®

Дезлоратадин

ТРОЙНАЯ ЗАЩИТА ПРОТИВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И КРАПИВНИЦЫ*



Для
пациентов с
аллергическим
ринитом или
крапивницей

ЭРИУС - тройной контроль

АНТИГИСТАМИННЫЙ
ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ

ЭРИУС®
Дезлоратадин



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Таблетки, покрытые оболочкой содержат 1 мг дезлоратадина. В 1 мл сиропа — 0,5 мг дезлоратадина.

Неседативный антигистаминный препарат. Блокатор H₁-гистаминовых рецепторов, ингибитор 5L₁, 6, 8, 9, 13, 14В₁Т₂С₂, простагландин G₂/лейкотриен E₄ и др. провоспалительных медиаторов, снижает проницаемость сосудов, противовоспалительный, противосудорожный и противоспазмолитический действия. Активный метаболит дезлоратадина. Прочность действия через 30 мин., продолжительность действия составляет 24 часа. Период полувыведения составляет 2,7 часа.

Показания к применению: сезонный и круглогодичный аллергический ринит, хроническая идиопатическая крапивница.

Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата или коралловым. Беременность или лактация, детский возраст до 1 года. Для взрослых и детей от 1 года может применяться ЭРИУС® сироп.

У детей от 1 года до 12 лет применяется только ЭРИУС® сироп. С осторожностью применять при тяжелой почечной недостаточности.

Дозы: детям от 1 до 5 лет 1,25 мг/сут (0,5 мл сиропа), детям от 6 до 11 лет — 2,5 мг/сут (1 мл сиропа), взрослым и подросткам с 12 лет по 5 таблеток (1 мг) или 30 мл сиропа (1 мг) 3 раз в сутки не зависимо от приема пищи.

Побочные действия: редко — головная боль, сухость во рту, полость носа, очень редко — тахикардия, сердцебиение, повышение активности ферментов печени, повышение концентрации билирубина, аллергические реакции. Частота возникновения побочных эффектов не отличается от группы плацебо.

Взаимодействие: клинически значимых взаимодействий не выявлено. Не усиливает действия алкоголя на ЦНС. В рекомендуемой дозе не влияет на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами. Подробную информацию о препарате см. в инструкции по медицинскому применению.

* хроническая или идиопатическая крапивница

 Шеринг-Плау

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

ДЕЗЛОРАТАДИН В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

КУБАНОВ А.А., ЗНАМЕНСКАЯ Л.Ф., НАДГЕРИЕВА О.В., МАТУШЕВСКАЯ Ю.И.

Desloratadine in the therapy of patients with chronic idiopathic urticaria fever

KUBANOVA A.A., ZNAMENSKAYA L.F., NADGERIEVA O.V., MATUSHEVSKAYA YU.I.

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

В настоящем обзоре обсуждаются фармакологические свойства дезлоратадина, а также его безопасность и эффективность при хронической идиопатической крапивнице. Приведены результаты рандомизированных, двойных слепых, плацебоконтролируемых исследований у взрослых и подростков со среднетяжелой и тяжелой хронической идиопатической крапивницей. Показано, что дезлоратадин является эффективным, хорошо переносимым и безопасным средством, которое дает быстрый и стойкий симптоматический эффект.

Ключевые слова: хроническая идиопатическая крапивница, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, дезлоратадин.

The pharmacological properties of Desloratadine as well as its safety and efficacy for the treatment of chronic idiopathic urticaria fever are discussed in this review. The results of the randomized, double blind and placebo controlled studies in adults and teenagers with the medium to severe chronic idiopathic urticaria fever are set out. According to the results, Desloratadine is an efficient, well-tolerated and safe product having a fast and persistent symptomatic action.

Key words: Chronic Idiopathic Urticaria, histamine H_1 -receptor antagonists, Desloratadine

Введение

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) и Глобальной европейской сети аллергии и астмы (GA2LEN), хроническая крапивница — заболевание, характеризующееся внезапным возникновением высыпаний в виде зудящих волдырей, которые появляются приступообразно и рецидивируют в течение более 6 нед. [1]. Хроническая крапивница может сопровождаться развитием ангиотека. При исследовании биоптатов кожи из очагов поражения в верхней и средней части дермы определяются отек, увеличение содержания молекул эндотелиальной адгезии и периваскулярная воспалительная инфильтрация различной интенсивности [1]. В указанных рекомендациях не дифференцируются хроническая идиопатическая крапивница (ХИК) и хроническая крапивница, которая может быть обусловлена различными причинами. У многих больных хронической крапивницей, которую ранее отождествляли с идиопатической, было показано наличие аутоантител к IgE и FcεRI рецепторам [2,3]. Диагноз ХИК устанавливается на основании исключения причинных факторов. Полагают, что в течение жизни частота ХИК составляет 0,5% [4].

По влиянию на качество жизни ХИК сопоставима с ишемической болезнью сердца [5]. Пациенты предъявляют жалобы на пониженное настроение, ухудше-

ние сна и эмоциональный дискомфорт, который частично связан с ограничением социальной активности. Несмотря на то что высыпания являются преходящими, более половины пациентов отмечают связанные с заболеванием проблемы в повседневной жизни [5].

Своевременно начатое и адекватное лечение имеет важное значение для уменьшения симптомов ХИК и улучшения качества жизни пациентов.

В основе развития ХИК лежит выделение в большом количестве в окружающие ткани и кровь основного медиатора тучных клеток гистамина. В связи с этим блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов считаются средствами первой линии в лечении ХИК. Эти препараты являются обратимыми агонистами H_1 -рецепторов [6,7] и уменьшают аллергические реакции, опосредованные гистамином.

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов второго поколения обладают меньшей седативной активностью, чем липофильные препараты первого поколения, которые легко проникают через гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с H_1 - и другими рецепторами в ЦНС [6]. Однако некоторые блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов второго поколения могут взаимодействовать с другими лекарственными средствами и пищей, которые, в свою очередь, оказывают влияние на метаболизм препаратов под действием изоферментов цитохрома P450 (CYP) и их активный транспорт Р-гликопротеином, обеспечивающим всасывание или выведение лекарственных средств [8]. Одним из современных блокаторов H_1 -рецепторов второго поколения является дезлоратадин, препарат, разрешенный к применению для лечения ХИК, а также аллергического ринита.

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов

Главной целью лечения больных ХИК, независимо от этиологического фактора, является контроль клинических проявлений и субъективных симптомов [9]. В значительной степени они опосредованы гистамином. В соответствии с клиническими рекомендациями Второй международной конференции по крапивнице, препаратами базисной терапии являются неседативные блокаторы H_1 -рецепторов. Преимуществом этих препаратов является не только выраженное влияние на основные симптомы ХИК и хорошая переносимость, но и наличие у них противовоспалительных свойств [10]. Высказано предположение, что при резистентной ХИК оправдано увеличение дозы антигистаминных средств этой группы до 4 раз по сравнению с рекомендуемыми, хотя безопасность и эффективность подобного подхода должны быть дополнительно подтверждены в клинических исследованиях [10, 11]. Незначительное проникновение через гематоэнцефалический барьер позволяет избежать влияния на функции ЦНС. Однако некоторые препараты этой группы (например, цетиризин) по седативной активности все же превосходят плацебо [12]. Широкое применение блокаторов H_1 -рецепторов первого поколения для лечения ХИК не рекомендуется из-за возможного развития нежелательных эффектов, в частности, нарушения когнитивной функ-

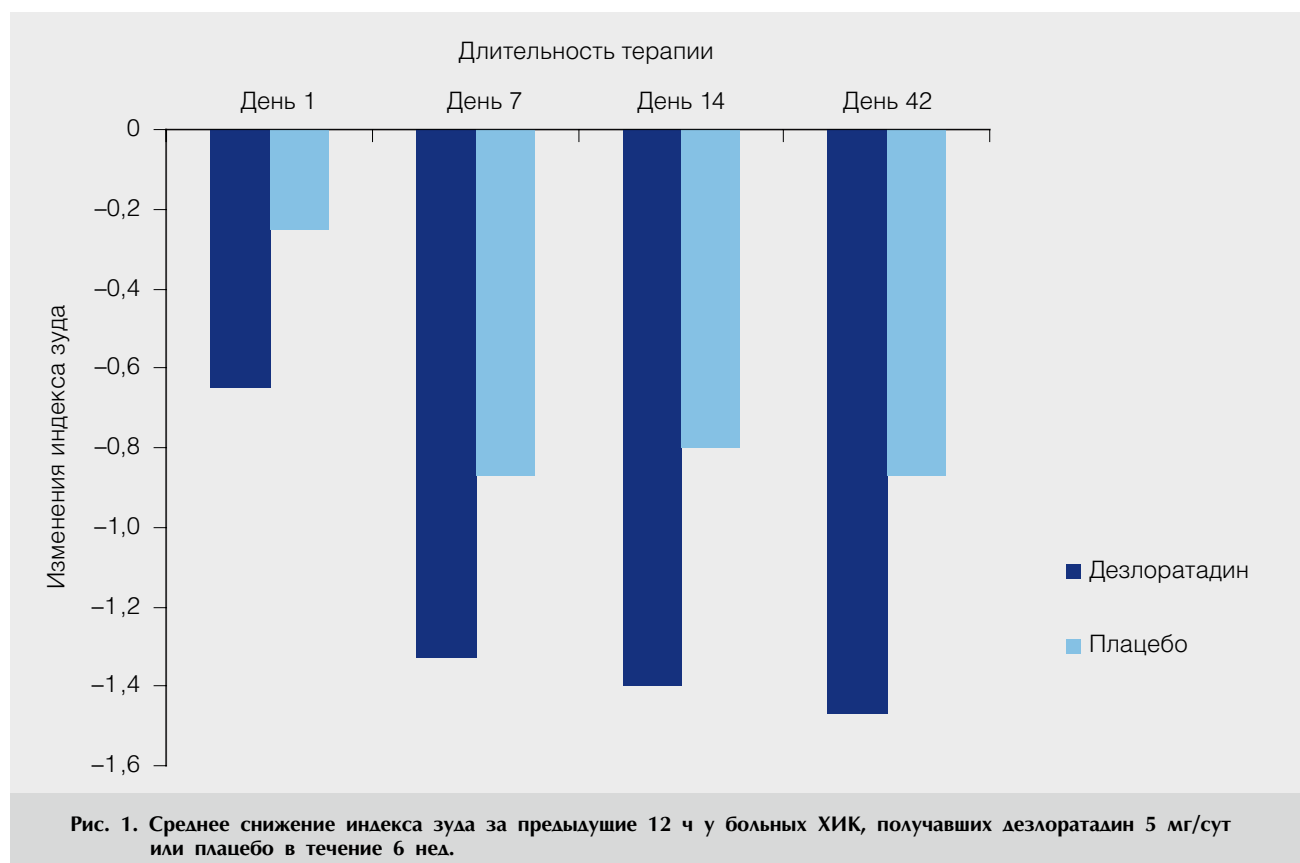
ции (памяти, способности к обучению и сложным двигательным актам) и возникновения сонливости [9, 10]. Их недостатком является также развитие антихолинергических эффектов (например, сухость во рту, туман перед глазами и запор) [12, 13]. Однако их седативные свойства в некоторых случаях могут быть полезными, особенно при наличии нарушений сна, что является причиной предпочтительного назначения многими специалистами блокаторов H_1 -рецепторов первого поколения.

Дезлоратадин

Фармакокинетика и фармакодинамика

Дезлоратадин — главный активный метаболит лоратадина, неседативный, селективный антагонист периферических H_1 -рецепторов [14, 15]. По активности в отношении этих рецепторов он в 10–20 раз *in vitro* и в 2,5–4 раза в опытах на животных превосходит лоратадин [16]. Период полувыведения дезлоратадина в равновесном состоянии составляет 26,8 часа и в 1,8–2,3 раза больше такового у лоратадина [17, 18].

Дезлоратадин характеризуется линейной фармакокинетикой [19]. После приема внутрь препарат быстро всасывается [20]. Равновесные концентрации в плазме у здоровых добровольцев, получавших дезлоратадин в дозе 5 мг/сут в течение 10 дней, достигались через 7 дней [17]. Максимальная концентрация



в плазме при повторном применении составляла 3,98 мкг/л и достигалась примерно через 3,2 ч. Дезлоратадин метаболизируется до 3-ОН дезлоратадина, который также обладает выраженной активностью в отношении H_1 -рецепторов, и в меньшей степени до других менее активных метаболитов [21–23]. Связывание дезлоратадина и его главного активного метаболита 3-ОН дезлоратадина с белками плазмы варьировало от 82 до 89% [15]. У лиц, плохо метаболизирующих дезлоратадин (около 20% афроамериканцев и менее 8% общей популяции), возможно шестикратное увеличение биодоступности препарата в сочетании с соответствующим снижением концентраций 3-ОН дезлоратадина, поэтому изменения дозы в конечном итоге не требуется [15]. Метаболизм и выведение дезлоратадина существенно не зависят от возраста, расы или пола больных [14]. Снижение дозы рекомендуется больным с почечной и печеночной недостаточностью [16]. Прием пищи существенно не влияет на биодоступность или всасывание дезлоратадина [14], в то время как биодоступность других препаратов этой группы меняется, например, биодоступность лоратадина увеличивается под влиянием пищи [25], а фексофенадина уменьшается после приема жирной пищи [26].

Антигистаминная активность

Активность дезлоратадина в отношении H_1 -рецепторов примерно в 50 раз выше его активности в отношении H_2 -рецепторов [16]. В опытах на животных по ингибирующей активности в отношении H_1 -рецепторов дезлоратадин в 10–20 раз превосходил лоратадин, а в различных клинических исследованиях он в 52–194 раза превосходил другие антигистаминные средства второго поколения (лоратадин, фексофенадин, цетиризин, эбастин) [16, 27–29]. Обнаружено, что до 63% дозы дезлоратадина остаются связанными с H_1 -рецепторами в течение 6 ч после приема препарата [28]. Стойкая блокада рецепторов объясняет длительное действие препарата в клинических исследованиях.

Противовоспалительное действие

Несмотря на то что противовоспалительный эффект был отмечен при изучении многих антагонистов H_1 -рецепторов *in vitro*, он не всегда наблюдался при применении низких концентраций препаратов. В наномолярных концентрациях дезлоратадин уменьшал вызванную гистамином активацию эндотелиальных клеток и особенно эффективно ингибировал секрецию эндотелиальных цитокинов [30]. Он вызывал дозозависимое ингибирование опосредованной и не опосредованной IgE секреции гистамина базофилами [31], а также блокировал индуцированное IgE высвобождение триптазы, лейкотриена C4 и простагландина D2 [32]. Способность дезлоратадина (за счет обратимого агонизма) к подавлению факторов транскрипции (например, ядерного

фактора NF-kB), активированных H_1 -рецепторами, также может способствовать уменьшению воспаления [8, 33]. По данным R. L. Wu и соавт., среди 5 изученных антигистаминных препаратов дезлоратадин сильнее других ингибировал активность NF-kB, который является ключевым регулятором экспрессии генов в ответ на аллергическое воспаление [33].

Безопасность и переносимость

В плацебоконтролируемых исследованиях дезлоратадин изучался более чем у 6000 больных (в том числе в возрасте 12 лет и старше) сезонным аллергическим ринитом, круглогодичным аллергическим ринитом и ХИК. В исследованиях у больных сезонным аллергическим ринитом дезлоратадин демонстрировал оптимальный эффект в дозе 5 мг/сут. Увеличение дозы в 2–4 раза не приводило к дополнительному уменьшению симптомов и сопровождалось повышением частоты нежелательных явлений [24]. У больных ХИК частота основных нежелательных реакций была сходной с таковой в группе плацебо (табл. 1) [21, 24]. У детей в возрасте от 2 до 11 лет с аллергическим ринитом или ХИК переносимость препарата также была сходной с плацебо. В отличие от антигистаминных средств первого поколения и некоторых препаратов второго поколения [34, 35], дезлоратадин не обладает седативной активностью и не ухудшает психомоторную функцию. В специальных исследованиях не выявлено угнетения когнитивной и психомоторной функции при применении дезлоратадина в дозах 5 или 7,5 мг [36–40].

В клинических исследованиях дезлоратадин не оказывал существенного влияния на электрокардиографические показатели [14]. В отличие от терфенадина и астемизола (применение обоих препаратов было прекращено в клинической практике в 1999 г.), дезлоратадин не вызывал значимого изменения длительности интервала Q-T и желудочкового ритма [20]. Система CYP и активные транспортеры лекарств, такие как Р-гликопротеин или полипептид, транспортирующий органические анионы (ОАТР), не влияют на фармакокинетику дезлоратадина, что снижает вероятность взаимодействия с пищей, фруктовыми соками, лекарственными травами или другими веществами [14, 41]. Отсутствие взаимодействия с Р-гликопротеином и ОАТР отличает дезлоратадин от фексофенадина, биодоступность которого может снизиться под влиянием апельсинового, яблочного или грейпфрутового сока за счет взаимодействия с указанными транспортными системами лекарств [42, 43].

Фармакокинетика и дозы дезлоратадина изучались у детей в возрасте от 6 мес. до 11 лет. При использовании рекомендуемых дозировок у детей (в возрасте от 6 мес. до <1 лет — 1 мг, от 1 года до 5 лет — 1,25 мг и от 6 до 11 лет — 2,5 мг) концентрации дезлоратадина в крови сопоставимы с таковыми при применении препарата в дозе 5 мг/сут у взрослых [44, 45].

Таблица 1

Нежелательные явления (частота $\geq 2\%$) в плацебоконтролируемых исследованиях дезлоратадина у больных в возрасте старше 12 лет

Нежелательные явления	Дезлоратадин (n=211)	Плацебо (n=205)
Головная боль	14	13
Тошнота	5	2
Утомляемость	5	1
Головокружение	4	3
Фарингит	3	2
Диспепсия	3	1
Миалгии	3	1

У беременных и кормящих женщин исследования дезлоратадина не проводились. При беременности препарат следует назначать только по необходимости. Дезлоратадин проникает в грудное молоко, поэтому рекомендуется отменять препарат на период кормления грудью или прекращать кормление во время лечения дезлоратадином [24].

Эффективность

К настоящему времени дезлоратадин изучался в 5 рандомизированных, двойных слепых, шестинедельных контролируемых исследованиях (n=894) у подростков и взрослых со среднетяжелой и тяжелой ХИК (табл. 2) [46–50]. В трех из них проводилась монотерапия дезлоратадином [46–48].

Монотерапия дезлоратадином

В недавно опубликованном исследовании J. P. Ortonne и соавт. [46] были рандомизированы 137 взрослых больных со среднетяжелой или тяжелой формой ХИК, которым назначали дезлоратадин 5 мг/сут или плацебо в течение 6 нед. В исследование включали пациентов, у которых активность болезни сохранялась более 3 нед. до скрининга. Первичным критерием эффективности были изменения индекса зуда, который определяли за предыдущие 12 ч в течение первых 2 нед. По сравнению с плацебо дезлоратадин вызывал уменьшение индекса зуда в течение первых 14 дней (он снизился на 0,78 и 1,35 в двух группах соответственно; $p < 0,001$) (см. рисунок 1) [46]. Сходное улучшение было отмечено при изучении динамики индекса зуда, который оценивали не-

Таблица 2

Эффективность дезлоратадина в 5 рандомизированных, двойных слепых, шестинедельных многоцентровых исследованиях у больных ХИК

Исследование	Препарат	Число больных	Показатели эффективности				
			первичный (дни 1–14) индекс зуда	вторичный индекс зуда	суммарный индекс симптомов	индекс нарушения сна	индекс нарушения активности
J. Ortonne и соавт. [46]	Дезлоратадин 5 мг	65	-1,35 \pm 0,88*	-1,43 \pm 0,93**	–	–	–
	Плацебо	72	-0,78 \pm 1,03	-0,86 \pm 1,14	–	–	–
J. Ring и соавт. [47]	Дезлоратадин 5 мг	95	56*	74*	51,6*	76*	75*
	Плацебо	95	21,5	48,7	19,3	52	39
Mongroo и соавт. [48]	Дезлоратадин 5 мг	116	47,9*	58,4**	43,3*	44**	46,9**
	Плацебо	110	21,9	40,4	21,4	14,4	17,2

Примечание. Пациенты оценивали симптомы за предыдущие 12 ч. Для индекса зуда и суммарного индекса симптомов приведены утренние/вечерние индексы, для индекса нарушения сна — утренние индексы, для индекса нарушения повседневной активности — вечерние индексы. В исследовании [46] указаны результаты (среднее снижение \pm SD), полученные в конце исследования (шестая неделя). В исследовании [47] степень снижения индексов (в % по сравнению с исходными данными) рассчитывали на основании графиков (см. рисунок) через 6 нед. В исследовании [48] приведены изменения через 8 дней (степень снижения в % по сравнению с исходными данными). Достоверность различий по сравнению с плацебо: * $p < 0,001$; ** $p < 0,004$; * $p < 0,03$; ** $p = 0,007$.

Таблица 3

Эффективность блокаторов H₁-рецепторов (за исключением дезлоратадина) в лечении хронической идиопатической крапивницы в рандомизированных двойных слепых, плацебоконтролируемых исследованиях

Исследование	Длительность, нед	Препарат, суточная доза	Показатели эффективности (в конце исследования)					
			уменьшение выраженности зуда	уменьшение числа волдырей	общая оценка исследователем	снижение числа эпизодов крапивницы	уменьшение размера волдырей	уменьшение суммарного индекса симптомов
D. Breneman и соавт. [55]	4	Цетиризин 10 мг Астемизол 10 мг	≤0,05 ≤0,05	≤0,05*	≤0,05 ≤0,05			
E. Nettis и соавт. [56]	6	Левоцетиризин 5 мг	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	
Jr. Finn и соавт. [57]	4	Фексофенадин 40 мг 120 мг 240 мг 480 мг	≤0,0001 ≤0,0001 ≤0,0001 ≤0,0001	≤0,238 ≤0,238 <0,238 <0,238				≤0,001 ≤0,001 ≤0,001 ≤0,001
H. Nelson и соавт. [58]	4	Фексофенадин 40 мг 120 мг 240 мг 480 мг	≤0,01 ≤0,0001 ≤0,0001 ≤0,0001	≤0,0115 ≤0,0115 ≤0,0115 ≤0,0115				
A. Kaplan и соавт. [59]	4	Фексофенадин 180 мг	<0,001	<0,001	<0,001			<0,001
S. Handa и соавт. [61]	4	Цетиризин 10 мг Фексофенадин 180 мг						0,00001**

Примечание. Приведены значения *p* по сравнению с плацебо, если не указано иное:

*) цетиризин по сравнению с астемизолом.

***) цетиризин по сравнению с фексофенадином; общее улучшение симптомов.

посредственно во время осмотра, в 1-й день лечения (уменьшение на 37,5 и 18,3% в группах дезлоратадина и плацебо соответственно; $p=0,016$). К концу исследования индексы зуда в группах дезлоратадина и плацебо уменьшились на $1,43 \pm 0,93$ и $0,86 \pm 1,14$ соответственно ($p=0,004$) (см. рисунок 1). Размер самого крупного волдыря достоверно уменьшился при лечении дезлоратадином ($p < 0,009$ по сравнению с плацебо) [46]. Динамика среднего индекса числа высыпаний была сопоставимой в двух группах через 1 день и 7 дней и более выраженной в группе дезлоратадина через 14 дней и 42 дня ($p \leq 0,016$ по сравнению с плацебо). Количество больных с полным, значительным или умеренным ответом на лечение через 6 нед. было выше в группе дезлоратадина (68,8 и 36,8% соответственно; $p < 0,001$). Серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано, а частота любых нежелательных реакций составила 11,1% в группе плацебо и 6,2% в группе дезлоратадина [46].

J. Ring и соавт. [47] изучали эффективность монотерапии дезлоратадином у 190 больных в возрасте старше 12 лет, у которых длительность ХИК составляла минимум 6 нед., а активность болезни сохранялась более 3 недель до скрининга. Эффективность определяли на основании индекса зуда, который оценивали за предыдущие 12 ч и на момент

осмотра, числа высыпаний, размера самого крупного волдыря, степени нарушения сна и повседневной активности. В течение 1-й недели терапия дезлоратадином привела к уменьшению среднего показателя индекса зуда за предыдущие 12 ч на 56% [47]. Через 6 нед. терапии индекс зуда уменьшился на 74,0 и 48,7% соответственно в двух группах. Эффективность дезлоратадина сохранялась в конце 24-часового интервала дозирования: индекс зуда в утренние часы уменьшился на 45,1% в группе дезлоратадина и на 3,5% в группе плацебо ($p < 0,001$) [47]. Благоприятный эффект препарата был стойким и нарастал к концу исследования (снижение утреннего индекса зуда на 68,9%) ($p=0,033$). Число высыпаний и размер самого крупного волдыря значительно уменьшились под влиянием дезлоратадина (уже после приема первой дозы) [47]. Суммарный индекс симптомов (сумма индексов зуда, числа волдырей и размера самого крупного волдыря) уменьшился на 41,6% после приема первой дозы дезлоратадина (против 10,6% в группе плацебо; $p < 0,001$), на 51,6% через 1 неделю (против 19,3% в группе плацебо; $p < 0,001$). Через 6 недель эффект препарата оставался статистически значимым ($p < 0,001$). К концу исследования у пациентов группы дезлоратадина степень нарушения сна и повседневной активности уменьшилась почти

на 80% [47]. Частота нежелательных явлений была сопоставимой в двух группах. Серьезных нежелательных реакций зарегистрировано не было. Клинически значимых изменений жизненно важных показателей, лабораторных параметров или ЭКГ также не отмечалось [47].

В более крупном ($n=226$) плацебоконтролируемом исследовании была подтверждена безопасность и быстрый эффект дезлоратадина в дозе 5 мг/сут у больных со среднетяжелой и тяжелой формами ХИК [48]. Индекс зуда в течение 7 дней в группе дезлоратадина уменьшился на 2,2 раза больше, чем в группе плацебо. Индекс зуда за предыдущие 12 ч снизился на 47,9 и 21,9% соответственно в двух группах ($p<0,001$). Степень уменьшения зуда достигла 67% через 4 нед. (на 52,9% — в группе плацебо; $p=0,023$) и составила 58,4% в конце исследования (на 40,4% — в группе плацебо; $p=0,004$). Через 24 ч после приема дезлоратадина утренний индекс зуда уменьшился на 36,6%, а после приема плацебо — на 14,8% ($p=0,005$). В течение 1-й недели исследования суммарный индекс симптомов (сумма индексов зуда, числа и размера высыпаний в утренние часы) уменьшился на 42,8% в группе дезлоратадина и на 24,3% — в группе плацебо ($p=0,004$), а к концу исследования — на 55,4 и 40,4% соответственно ($p=0,007$). Суммарный индекс симптомов за предыдущие 12 ч также уменьшился при лечении дезлоратадином — на 37,6% через 2 дня и на 43,3% — через 1 нед ($p<0,001$). В течение 1-й недели число волдырей уменьшилось на 40,8 и 19,9% в группах дезлоратадина и плацебо соответственно ($p<0,001$), а размер самого крупного волдыря — на 39 и 19,3% ($p<0,001$). На 2-й день индекс нарушения сна снизился на 30,6% в группе дезлоратадина и на 2,8% в группе плацебо ($p=0,044$), а через 1 нед — на 44,0 и 14,4%, соответственно ($p=0,007$). Параллельно выявили уменьшение индекса нарушения повседневной активности — на 40,9% через 2 дня (на 5,6% в группе плацебо; $p=0,002$) и на 46,9% — через 1 неделю (на 17,2% — в группе плацебо; $p=0,001$). По мнению пациентов и исследователей, лечение дезлоратадином привело в целом к улучшению симптомов ХИК на 46,3% через 8 дней; разница между двумя группами оставалась высокодостоверной ($p<0,001$) на всех визитах исследования. Существенной разницы числа или вида нежелательных явлений между двумя группами не выявлено [48]. Показатели функции сердечно-сосудистой системы (частота пульса, комплекс QRS или интервал Q-T) в группе дезлоратадина также не изменились.

Влияние терапии дезлоратадином на качество жизни больных

Ж. J. Grob и соавт. сравнивали влияние дезлоратадина 5 мг/сут. и плацебо на качество жизни у 137 взрослых больных ХИК [51]. В этом шестинедельном исследовании пациенты с ХИК оценивали симптомы с помощью двух валидизированных опросников:

DLQI (Dermatology Life Quality Index) и французской версии VQ-Dermato. Первый позволяет оценить 6 аспектов качества жизни (симптомы и ощущения, отдых, личные взаимоотношения, лечение, работа и обучение, повседневная жизнь). VQ-Dermato дает возможность оценить 7 параметров качества жизни (самовосприятие, повседневная жизнь, состояние настроения, социальная функция, активность на отдыхе, ограничения, связанные с лечением, физический дискомфорт). Оценивали также нарушения сна после пробуждения и перед сном, качество повседневной жизни. У больных, получавших дезлоратадин в течение 42 дней, индекс DLQI уменьшился в значительно большей степени, чем у больных группы плацебо (на 6,0 и 2,2 соответственно; $p<0,001$) [51]. Кроме того, лечение дезлоратадином по сравнению с плацебо привело к более значительному уменьшению среднего индекса VQ-Dermato (18,5 и 29,1 в конце исследования в двух группах соответственно; $p=0,009$). Средний индекс нарушения сна у больных в группе, получавшей дезлоратадин, был значительно ниже, чем в группе плацебо, не только в первый день ($p<0,05$), но и через 7, 14 и 42 дня ($p<0,01$ во всех случаях). Сходные результаты получили при анализе индекса нарушения повседневной активности ($p<0,05$ в 1-й день; $p<0,001$ через 7, 14 и 42 дня).

J. Lachapelle и соавт. [52] использовали DLQI для изучения качества жизни у больных ХИК, которые принимали дезлоратадин 5 мг/сут. в течение 6 нед. Средний индекс DLQI через 7 дней снизился с 13,4 до 9,1. У 60% больных в течение указанного срока индекс DLQI уменьшился по крайней мере на 2 балла. К концу исследования доля таких пациентов достигла 77% ($p<0,0001$).

В других открытых исследованиях, в которых изучались изменения качества жизни, дезлоратадин в дозе 5 мг/сут. вызывал достоверное снижение не только DLQI ($p<0,001$), но и индексов по другой шкале (Aerius Quality of Life Questionnaire; модифицированный вариант DLQI), которая позволяет оценить влияние ХИК на такие показатели, как активность на отдыхе, работоспособность и отношение к высыпаниям на коже ($p<0,0001$) [53,54].

Эффективность других антигистаминных средств второго поколения

В нескольких контролируемых клинических исследованиях у больных ХИК проводилось изучение эффективности других антигистаминных препаратов второго поколения (табл. 3) [55–62]. В этих исследованиях отмечалось значительное уменьшение среднего числа волдырей и выраженности зуда, степени нарушения сна, повседневной активности и положительное влияние на качество жизни.

Число адекватно спланированных рандомизированных, контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность различных неседативных блокаторов H_1 -рецепторов у больных

ХИК недостаточно. Сравнить результаты указанных выше исследований [55–62], а также исследований дезлоратадина сложно из-за различий методологии и критериев оценки эффективности. Опубликованные сравнительные исследования дезлоратадина и других препаратов второго поколения были небольшими и проводились на добровольцах, которым выполняли пробу с внутривенной инъекцией гистамина [63–65]. Результаты кожных проб зависят от способа выполнения и места инъекции [66, 67], циркадных [68] и сезонных факторов [69], гормональных изменений, связанных с менструальным циклом [70], а также индивидуальных особенностей реактивности кожи (как у здоровых людей, так и у больных) [71]. Методы оценки результатов проб, а также дозы и длительность применения антигистаминных средств также затрудняют проведение сравнительного анализа [67]. Корреляции между активностью антигистаминных препаратов, продемонстрированной с помощью кожных проб, и клинической эффективностью в лечении ХИК не выявлено. Необходимо также учитывать, что патогенез ХИК обусловлен не только выбросом гистамина и его взаимодействием с H_1 -рецепторами кожи. Эффективность антигистаминных препаратов может частично определяться другими их свойствами, не связанными с блокадой H_1 -рецепторов.

Заключение

Безопасность и эффективность дезлоратадина в лечении больных среднетяжелой и тяжелой формами ХИК установлены в рандомизированных, плацебоконтролируемых клинических исследованиях [46–48]. В этих исследованиях было отмечено, что дезлоратадин в дозе 5 мг/сут. уменьшал кожный зуд, число и размер волдырей и нормализовал сон и повседневную активность. Клинический эффект сохранялся в течение интервала дозирования, что является важным свойством препарата. Кроме того, лечение дезлоратадином приводило к улучшению качества жизни больных [51–54]. Клинический эффект препарата отмечался в течение 24 ч после приема первой дозы и продолжался на протяжении всего курса лечения. По безопасности и переносимости дезлоратадин сопоставим с плацебо. Полученные данные в сочетании с фармакологическими особенностями препарата, такими как удобная схема применения, скорость действия и отсутствие взаимодействия с другими препаратами или пищей, позволяют рассматривать его как препарат выбора в лечении ХИК.

До настоящего времени эффективность и безопасность различных неседативных антигистаминных средств у больных ХИК не сравнивались в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях. В связи с этим трудно судить о том, различаются ли препараты второго поколения по безопасности и клинической активности.

В отличие от многих других антигистаминных средств, в том числе некоторых препаратов второго

поколения, дезлоратадин не обладает седативной активностью, не ухудшает психомоторную функцию и не оказывает действия на сердечно-сосудистую систему. По эффективности терапии больных ХИК дезлоратадин сравним с другими блокаторами H_1 -рецепторов второго поколения.

Использованы и адаптированы материалы L. DuBuske. Am J Clin Dermatol., 2007; 8 (5): 271-283.

Литература

- Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61 (3): 316-20.
- Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332 (26): 1767-72.
- Hide M, Francis DM, Grattan C, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328(22): 1599-604.
- Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3 (5): 363-8.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136 (2): 197-201
- Simons FER. Advances in Hi-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351 (21): 2203-17.
- Leurs R, Church MK, Tagliabue M. Hi-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32 (4): 489-98.
- Berger WE. The safety and efficacy of desloratadine for the management of allergic disease. *Drug Saf* 2005; 28 (12): 1101-18.
- Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter. Part II: chronic urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85 (6 Pt 2): 532-44.
- Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61 (3): 321-31.
- Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001; 144 (4): 708-14.
- Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria and angioedema. *Clin Allergy, Immunol* 2002; 17: 249-86.
- Greaves MW. Antihistamines. *Dermatol Clin* 2001; 19 (1): 53-62.
- Geha RS, Meltzer EO. Desloratadine: a new, nonsedating, oral antihistamine. *J. Allergy Clin Immunol* 2001; 107 (4): 751-62..
- Murdoch D, Goa KL, Keam SJ. Desloratadine: an update of its efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2003; 63 (19): 2051-77.
- Kreutner W, Hey JA, Anthes J, et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1 receptor antagonist: 1st communication — receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergenic effects. *Arzneimittelforschung* 2000; 50 (4): 345-52
- Affrime M, Gupta S, Banfield C, et al. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly. *Clin Pharmacokin* 2002; 41 Suppl. 1:13-9.
- Limon L, Kockler DR. Desloratadine: a nonsedating antihistamine. *Ann Pharmacol* 2003; 37 (2): 237-46.
- Gupta S, Banfield C, Affrime M, et al. Desloratadine demonstrates dose proportionality in healthy adults after single doses. *Clin Pharmacokin* 2002; 41 Suppl. 1:1-6.
- DuBuske LM. Pharmacology of desloratadine: special characteristics. *Clin Drug Invest* 2002; 22 Suppl. 2: 1-11.
- DuBuske LM. Review of desloratadine for the treatment of allergic rhinitis, chronic idiopathic urticaria and allergic inflammatory disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6 (14): 2511 — 23.
- Prenner B, Kim K, Gupta S, et al. Adult and paediatric poor metabolisers of desloratadine: an assessment of pharmacokinetics and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5 (2): 211-23.
- Molimar M, Diquet B, Strolin Benedetti M. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18 (4): 399-411.
- Clarinet [package insert]. Kenilworth (NJ): Schering Corporation, 2005.
- Claritin [package insert]. Kenilworth (NJ): Schering Corporation, 2000.

26. Stoltz M, Aramugham T, Lippert C, et al. Effect of food on the bioavailability of fexofenadine hydrochloride (MDL 16455A). *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18 (7): 645-8.
27. Handley DA, McCullough JR, Fang Y, et al. Descarboethoxyloratadine, a metabolite of loratadine, is a superior antihistamine [abstract no. P164]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 143.
28. Anthes JC, Gilchrist H, Richard C, et al. Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H₁ receptor. *Eur J Pharmacol* 2002; 449 (3): 229-37.
29. Anthes JC, Richard C, West RE, et al. Functional characterization of desloratadine and other antihistamines in human histamine H₁ receptors [abstract no. 994]. *Allergy* 2000; 55 Suppl. 63: 277-8.
30. Molet S, Gosset P, Lassalle P, et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboxyethoxyloratadine on histamine-induced activation of endothelial cells. *Clin Exp Allergy* 1997; 27 (10): 1167-74.
31. Kleine-Tebbe J, Josties C, Frank G, et al. Inhibition of IgE- and non-IgE-mediated histamine release from human basophil leukocytes in vitro by a histamine H₁-antagonist, desethoxycarbonyl-loratadine. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93 (2): 494-500.
32. Genovese A, Patella V, De Crescenzo G, et al. Loratadine and desethoxycarbonylloratadine inhibit the immunological release of mediators from human FcεRI+ cells. *Clin Exp Allergy* 1997; 27 (5): 559-67.
33. Wu R-L, Anthes JC, Kreutner W, et al. Desloratadine inhibits constitutive and histamine-stimulated nuclear factor-κB activity consistent with inverse agonism at the histamine H₁ receptor. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135 (4): 313-8.
34. Mann RD, Pearce GL, Dunn N, et al. Sedation with 'non-sedating' antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ* 2000; 320 (7243): 1184-7.
35. Astelin [package insert]. Somerset (NJ): MedPointe Pharmaceuticals, Inc., 2006.
36. Kay G, for the Desloratadine Study Group. No sedation or performance impairment with desloratadine, a novel antihistamine [abstract no. 52]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 84.
37. Scharf MB, Kay G, Rikken G, et al. Desloratadine has no effect on wakefulness or psychomotor performance [abstract no. 1001]. *Allergy* 2000; 55 Suppl. 63: 280.
38. Wilken JA, Kane RL, Ellis AK, et al. A comparison of the effect of diphenhydramine and desloratadine on vigilance and cognitive function during treatment of ragweed-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91 (4): 375-85.
39. Nicholson AN, Handford ADF, Turner C, et al. Studies on performance and sleepiness with the H₁-antihistamine, desloratadine. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74 (8): 809-15.
40. Satish U, Streufert S, Dewan M, et al. Improvements in simulated real-world relevant performance for patients with seasonal allergic rhinitis: impact of desloratadine. *Allergy* 2004; 59 (4): 415-20.
41. Desloratadine (Clarinet). *Med Lett Drugs Ther* 2002; 44 (1126): 27-9.
42. Allegra [package insert]. Bridgewater (NJ): sanofi-aventis U.S. LLC, 2006.
43. Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, et al. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71 (1): 11-20.
44. Gupta SK, Kantesaria B, Banfield C, et al. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64 (2): 174-84.
45. Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, et al. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63 (5): 534-40.
46. Ortonne J-P, Grob J-J, Auquier P, et al. Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8 (1): 37-42.
47. Ring J, Hein R, Gauger A, et al., for the Desloratadine Study Group. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001; 40 (1): 72-6.
48. Monroe E, Finn A, Patel P, et al., on behalf of the Desloratadine Urticaria Study Group. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (4): 535-41.
49. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueti P, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (3): 619-25.
50. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, et al. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34 (9): 1401-7.
51. Grob J-J, Auquier P, Dreyfus I, et al. Quality of life in adults with chronic idiopathic urticaria receiving desloratadine: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. In press.
52. Lachapelle JM, Decroix J, Henrijean A, et al. Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20 (3): 288-92.
53. Seidenari S, Cirillo A, Amoroso S, et al., on behalf of the Italian Study Group on Desloratadine (DL) in Chronic Urticaria. Desloratadine 5 mg once daily improves quality of life in chronic idiopathic urticaria. *G Ital Dermatol Venereol* 2006; 141: 207-14.
54. Kim H, Lynde C. Desloratadine improves signs/symptoms and QOL in CIU: the Canadian experience [poster]. XXIII European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; 2004 Jun 12-16; Amsterdam, The Netherlands.
55. Breneman D, Bronsky EA, Bruce S, et al. Cetirizine and astemizole therapy for chronic idiopathic urticaria: a double-blind, placebo-controlled, comparative trial. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33 (2 Pt 1): 192-8.
56. Nettis E, Colanardi MC, Barra L, et al. Levocetirizine in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 154 (3): 533-8.
57. Finn Jr AF, Kaplan AP, Fretwell R, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (5): 1071-8.
58. Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84(5): 517-22.
59. Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, et al. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94 (6): 662-9.
60. Dubertret L, Murrieta Aguttes M, Tonet J, et al. Efficacy and safety of mizolastine 10 mg in a placebo-controlled comparison with loratadine in chronic idiopathic urticaria: results of the MILOR study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12 (1): 16-24.
61. Handa S, Dogra S, Kumar B. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Treat* 2004; 15 (1): 55-7.
62. Leynadier F, Duarte-Risselin C, Murrieta M. Comparative therapeutic effect and safety of mizolastine and loratadine in chronic idiopathic urticaria. *Eur J Dermatol* 2000; 10 (3): 205-11.
63. Denham KJ, Boutsiouki P, Clough GF, et al. Comparison of the effects of desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin. *Inflamm Res* 2003; 52 (10): 424-7.
64. Purohit A, Melac M, Pauli G, et al. Comparative activity of cetirizine and desloratadine on histamine-induced wheal-and-flare responses during 24 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92 (6): 635-40.
65. Purohit A, Melac M, Pauli G, et al. Twenty-four-hour activity and consistency of activity of levocetirizine and desloratadine in the skin. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (4): 388-94.
66. Carr WW, Martin B, Howard RS, et al., on behalf of the Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Comparison of test devices for skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (2): 341-6.
67. Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97 (2): 596-601.
68. Lee RE, Smolensky MH, Leach CS, et al. Circadian rhythms in the cutaneous reactivity to histamine and selected antigens, including phase relationship to urinary cortisol excretion. *Ann Allergy* 1977; 38 (4): 231-6.
69. Haahtela T, Jokela H. Influence of the pollen season on immediate skin test reactivity to common allergens. *Allergy* 1980; 35 (1): 15-21.
70. Kalogeromitros D, Katsarou A, Armenaka M, et al. Influence of the menstrual cycle on skin-prick test reactions to histamine, morphine and allergen. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25(5):461-6.
71. Spiewak R. Inter-individual and intra-individual variability of skin reactivity to histamine at prick testing. *Dermatol Online J* 1995; 1: 4.

Поступила в редакцию 25.03.2008

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

ЧИСТЯКОВА И.А., САМСОНОВ В.А., ВОЛНУХИН В.А., ПОЛТЕНКО И.В., МУРАШОВА Е.А.

Skin changes in the transplant against the host reaction

CHISTYAKOVA I.A., SAMSONOV V.A., VOLNUKHIN V.A., POLTENKO I.V., MURASHOVA YE.A.

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

Впервые в отечественной дерматологической литературе представлен обзор, посвященный кожным проявлениям острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина». Впервые сообщено о 2 собственных наблюдениях: больным 25 и 53 лет по поводу миелолейкоза была проведена аллогенная трансплантация костного мозга. У обоих пациентов на 35-й и 31-й дни развилась острая реакция «трансплантат против хозяина», которая затем перешла в хроническую.

Ключевые слова: трансплантат против хозяина, кожные проявления.

After the first review in the Russian dermatology literature devoted to skin manifestations of acute and chronic transplant against the host reaction, two of the observations were reported for the first time: patients aged 25 and 53 underwent allogenic bone marrow transplantation for myeloleukemia. Both of the patients developed the acute transplant against the host reaction on days 35 and 31, which became chronic later.

Key words: actinic transplant against the host, skin manifestati.

Пересадка костного мозга в последние десятилетия применяется в гематологии, онкологии и других областях медицины. Впервые этот метод предложил Е. Thomas, за что в 1991 г. был удостоен Нобелевской премии. В последнее время количество таких вмешательств увеличивается, они сопровождаются осложнениями со стороны различных органов, в том числе и кожи. Однако публикации о поражениях кожи, возникающих после трансплантации костного мозга, в отечественной дерматологической литературе отсутствуют.

Классическими показаниями для трансплантации костного мозга являются различные формы лейкемии, генетические заболевания (синдром иммунодефицита), апластическая анемия, неходжкинские лимфомы, некоторые злокачественные опухоли (лимфогранулематоз, миеломная болезнь, миелодиспластические синдромы, рак молочной железы, яичника, яичка и др.) [1].

Различают следующие виды трансплантации костного мозга — аутотрансплантация, изотрансплантация, аллотрансплантация, трансплантация совместимого костного мозга при отсутствии родства между донором и реципиентом, когда они имеют общие антигены гистосовместимости [2].

Перед началом процедуры реципиент получает массивную полихимиотерапию или облучение всего тела быстрыми электронами, т. е. иммуносупрессию с целью уничтожения всех злокачест-

венных клеток. Донорские иммунокомпетентные клетки (Т-лимфоциты) распознают чужеродные им антигены реципиента и запускают против них иммунный ответ. Это вызывает реакцию «трансплантат против хозяина» (Graft versus Host Disease-GvHD, РТПХ) [3].

GvHD впервые описана в 1995 г. D. Barnes и J. Loutit [2] как «вторая болезнь». R. Billingham [3] сформулировал иммунологические предпосылки ее появления. Она характеризуется тяжелой общей реакцией и нередко заканчивается летально. Поражаются различные органы, чаще всего органами-мишенями являются печень, кожа, желудочно-кишечный тракт. РТПХ по времени возникновения может быть острой или хронической. Острая возникает в течение 100 дней, хроническая — позже 100 дней после трансплантации. Острая РТПХ встречается в 50 % всех трансплантаций, хроническая — реже (около 30 %). Последняя является либо продолжением острой, либо возникает независимо от нее [4].

Острая РТПХ протекает с выраженной симптоматикой: повышением температуры, потерей массы тела, болями в животе, диареей, желтухой, нарушением функций печени, дыхательной недостаточностью, поражением кожи.

Кожные проявления раннего периода болезни имеют разнообразную картину [2,5]. Ранним неспецифическим проявлением острой РТПХ является ограниченный (локализованный) или генерализованный зуд, а также боли ладоней, подошв или ушных раковин на фоне отечности или покраснения кожи, сопровождающейся чувством

жжения и зудом [6]. Затем появляется макулопапулезная сыпь на сгибательных поверхностях конечностей, ладонях, подошвах, в заушных областях, на лице или в подмышечных областях. Она не отличается клинически и гистологически от реакции на лекарственные препараты.

По степени тяжести проявления на коже при РТПХ разделяются на следующие: при поражениях I степени — пятнисто-папулезная экзантема занимает менее 25% поверхности тела, при поражениях II степени — поражает более 25% поверхности тела, при поражении III степени возникает эритродермия, а при поражениях IV степени — появляются пузыри (токсический эпидермолиз).

Кожные изменения при острой РТПХ могут быть не только пятнисто-папулезными, но и фолликулитоподобными, пурпурозными, напоминающими корь или скарлатину. Перифолликулярные папулезные изменения оцениваются как относительно характерные для РТПХ и могут протекать тяжело. Типично вовлечение в процесс конечностей. Эритема может принять характер эритродермии, на фоне которой появляются пузыри, становится положительным симптомом Никольского. В наиболее тяжелых случаях возникает токсический эпидермальный некролиз, который сопровождается септицемией и изменениями электролитного и водного обмена. Частота эпидермального некролиза достигает 6%, летальность в этих случаях очень высокая.

Характер поражения слизистых оболочек полости рта трудно отличить от изменений, вызванных химиотерапией. Они имеют вид поверхностных папулоподобных элементов белого цвета, могут быть лихеноидными, десквамативными и эрозивными. Изменения ногтей характеризуются эритемой вокруг них, гиперкератозом, онихолизисом, появлением поперечных полос или пигментированием и геморрагиями ногтевой пластины.

Кроме кожи в этом периоде болезни чаще всего поражаются печень и желудочно-кишечный тракт. Появляется желтуха, печень увеличивается в размерах, что сопровождается повышением содержания в сыворотке крови билирубина, уровня аланин- и аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы. Поражение желудочно-кишечного тракта характеризуется тошнотой, рвотой, анорексией, диареей, болями в животе, кишечным кровотечением, а также кишечной непроходимостью и асцитом. Высокая летальность при острой РТПХ имеет решающее влияние на прогноз трансплантации. Наиболее частыми причинами смерти в этот период бывают инфекции, кровотечения или поражение печени.

Хроническая РТПХ возникает после 100 дней с момента трансплантации или является продол-

жением острой. Это мультисистемное заболевание, возникающее у 25–50% больных после аллогенной (т. е. проведенной у членов одной семьи) трансплантации. Оно может быть локализованным или распространенным. Прогноз хуже в тех случаях, когда после острой реакции возникает перерыв (скрытая форма), а затем появляется хроническая; он лучше, если последняя наступает без предшествующей острой формы (форма де novo). Смертность составляет более 30% в течение 5 лет после трансплантации [6].

Хроническая РТПХ [6] может начинаться спонтанно или появляется как изоморфная реакция после УФ-облучения, травмы или опоясывающего лишая. При хронической РТПХ кожа поражается в 90% случаев, ранним признаком чего является персистирующая эритема лица с усиленным пигментированием. Появляется также сухость во рту, болезненность при приеме острой или кислой пищи. Эти явления — признаки начинающейся хронической РТПХ. Изменения кожи могут провоцироваться солнечной экспозицией. Поэтому всем пациентам после трансплантации нужно избегать прямого солнечного света и применять фотозащитные кремы. Локализованная форма хронической РТПХ чаще протекает с клиническими проявлениями, напоминающими красный плоский лишай (лихеноидная форма), реже как ограниченная склеродермия или склероатрофический лишай (склеродермоподобная форма) и по типу витилиго [6]. Локализованные изменения кожи могут располагаться линейно или вдоль Лангеровских линий. При диссеминированных высыпаниях хронической РТПХ имеются эритема и шелушение, телеангиэктазии, пигментации. Различают лихеноидные и склеродермиформные варианты хронической РТПХ. Лихеноидная форма имитирует красный плоский лишай и характеризуется ливиднокоричневыми зудящими папулами с плотно прилегающими чешуйками на конечностях, часто также в периорбитальной области, имеется поражение ладоней, подошв. При этом повреждения менее выражены и не имеют строго полигональных очертаний, как при красном плоском лишае. Иногда в центре папул появляются пузырьки, напоминающие дисгидроз при их локализации на ладонях [6]. В редких случаях высыпания приобретают характер эритродермии. После лечения наблюдается гиперпигментация кожи внутри очагов или за их пределами, но нередко встречается гипопигментация вплоть до лейкодермы. Описанные высыпания по типу розового лишая, которые сравнительно быстро регрессируют. В полости рта изменения сходны с таковыми при красном плоском лишае [7]. Распространенные поражения слизистой оболочки часто сопровождаются сухостью, болезненными эрозиями, изъязвлениями

и даже дисфагией, одновременно больных беспокоит сухость глаз, которая может вызвать изъязвления роговицы. Высыпания на половых органах приводят к фимозу или сужению влагалища [7].

Хроническая лихеноидная форма РТПХ может перейти в склеродермоподобную, может стабилизироваться или самостоятельно регрессировать спустя несколько месяцев или лет. Склеродермоподобная форма встречается реже, зачастую очаги склероза располагаются на месте опоясывающего герпеса и воздействия лучевой терапии. Локализованные формы напоминают ограниченную склеродермию, но без характерного лилового кольца. Чаще очаги появляются на туловище и верхних конечностях. Впоследствии могут развиваться генерализованное утолщение, гиперпигментация, пойкилодермия, контрактуры и изъязвление кожи. Внекожные проявления характеризуются феноменом Рейно, ксерофтальмией, ксеростомией и дисфагией. Антинуклеарные антитела отсутствуют. Антитела к топоизомеразе 1 могут присутствовать у пациентов со склеродермоподобным вариантом хронической РТПХ и служить прогностическим фактором генерализации кожных проявлений и вовлечения внутренних органов.

Нарушения пигментации различны. Для ранних этапов хронической формы характерна диффузная гиперпигментация с усилением в складках, чаще у пациентов с предшествующей острой РТПХ с экзантемой. После лихеноидной формы наблюдается распространенная сетчатая гиперпигментация, локализованная на гипопигментированных очагах. Описана периорбитальная гиперпигментация, витилигоподобная диспигментация и тотальная лейкодерма [8].

У 40 % пациентов одновременно с изменениями кожи поражаются ногти. Они расщеплены по длине, может развиваться птеригиум, атрофия, даже потеря ногтя. Изменение придатков кожи характеризуется также нарушением функции сальных желез, ограничением терморегуляции (вплоть до ангидроза), очаговой или полной седьмой, рубцовой атрофией.

Наиболее тяжелые проявления хронической РТПХ — склеродермоподобные изменения, которые приводят иногда к пойкилодермии с алопецией и витилиго, вызывают индурацию кожи. При этом происходит склероз и фиброз дермы. Они имеют морфеоподобный локализованный или генерализованный характер. Могут развиваться дерматогенные контрактуры с ограничением подвижности грудной клетки, резистентные к терапии язвы. Редко наблюдается эозинофильный фасциит (синдром Шульмана). Наряду с изменениями на коже имеются поражения печени, желудочно-кишечного тракта, легких, глаз, нервно-мышечного аппарата.

Гистологические изменения кожи при острой и хронической РТПХ зависят от степени тяжести. Гистологически острая РТПХ различается по степени повреждения эпидермиса: при поражениях I степени отмечается вакуолизация базальных кератиноцитов; при поражениях II степени — вакуолизация базальных кератиноцитов и наличие дискератотических кератиноцитов; при поражениях III степени — очаговые щели базального слоя; при поражениях IV степени — эпидермис полностью отслаивается от дермы. Данная ситуация осложняется тем, что зачастую корреляция между клиническими и гистологическими характеристиками не существует. По этой причине диагностическая ценность биопсии кожи в исходную стадию процесса оспаривается [6]. В хронических случаях наблюдаются акантоз, паракератотический гиперкератоз и гипергранулез, в поздних стадиях болезни — атрофия эпидермиса и фиброз дермы, а иногда и подкожной клетчатки. В отдельных случаях морфологически невозможно найти признаки, позволяющие отличить острую реакцию от хронической. Инфильтрат при лихеноидной форме менее интенсивный, располагается более периваскулярно по сравнению с таковым у больных красным плоским лишаем, характеризуется наличием плазматических клеток и эозинофилов. При склеродермоподобной форме наблюдается поражение эпидермиса, включающее акантоз, атрофию, дискератоз и вакуольные изменения в базальном слое. Возможно незначительное поражение коллагена дермы [6].

Дифференциальный диагноз следует проводить с коллагенозами (красная волчанка, склеродермия), розовым лишаем, эозинофильным фасциитом, синдромом Шегрена, ревматоидным артритом, билиарным циррозом.

Во многих сообщениях о РТПХ представлена модель ее патофизиологических изменений в виде трехфазного процесса. Первая фаза — «токсическая» — возникает с момента введения трансплантата, вторая — «лихеноидная» — между 30-м и 90-м днями, третья — «склеродермическая» — после 100-го дня. Клеточный инфильтрат наиболее выражен во второй и первой половине третьей фазы, апоптоз уменьшается к концу второй, постепенно повышается уровень ИЛ 12, снижается уровень интерферона- γ , изменяется уровень Th1 и Th2.

До 50 % всех больных с хронической РТПХ умирают в течение 10 лет, а в тяжелых случаях смертность может достигать 80 %. Наиболее тяжелый прогноз имеется у пациентов со склеродермиформными проявлениями. Причиной смерти является бактериальная и вирусная инфекция. Важнейшие профилактические мероприятия по уменьшению риска возникновения РТПХ — выбор донора с соответствующими

показателями гистосовместимости, медикаментозная профилактика для уменьшения риска ее возникновения. С этой целью перед началом трансплантации основным мероприятием является внутривенное введение циклоспорина А [9], возможно его сочетание с метотрексатом или системными кортикостероидами. Целесообразно также введение антилимфоцитарного глобулина. При изолированном поражении кожи в случаях хронической РТПХ применяются ПУВА-терапия [10], D-пеницилламин, резервными препаратами являются талидомид в высоких концентрациях, топические кортикостероиды. При резистентной склеродермиформной РТПХ можно добавить этретинат. При хронической форме со склеродермиформными или напоминающими красный плоский лишай высыпаниями эффективен экстракорпоральный фотоферез, УФА-1 терапия.

Каузальная терапия РТПХ на сегодня невозможна. При ее проведении могут возникнуть нежелательные явления — дальнейшее увеличение иммуносупрессии, повреждение почек, печени и костного мозга, а также индукция злокачественных опухолей.

Частота возникновения вторых злокачественных опухолей (лимфопролиферативного характера, спиноцеллюлярная карцинома, опухоли соединительной ткани, меланомы) у больных после аллогенной трансплантации костного мозга в 6 раз выше, чем у здорового населения. Факторы риска появления опухолей — возраст (увеличение в связи с возрастом), пол (чаще у мужчин), проводимое профилактическое облучение [2].

В течение короткого времени нам удалось наблюдать кожные проявления хронической РТПХ у 2 больных, которым была проведена аллотрансплантация костного мозга по поводу миелолейкоза.

Пациент Э., 25 лет, поступил в отделение клинической дерматологии 17.01.07 г. с направительным диагнозом: хроническая реакция «трансплантат против хозяина»? Ограниченная склеродермия?

Больной предъявлял жалобы на недомогание, периодическое повышение температуры тела, одышку, распространённые кожные высыпания, не сопровождающиеся зудом, чувство стягивания, жжения кожи, сухость кожи и слизистых оболочек полости рта, затруднение при открывании рта, глотании твёрдой пищи.

В 2003 г. во время профилактического обследования у пациента были выявлены изменения в анализе крови (лейкоцитоз, тромбоцитопения). Поставлен диагноз: хронический миелолейкоз, хроническая форма. Проводилась терапия гидроксимочевинной. В Гематологическом научном центре РАМН на основании цитологического, морфологического, цитогенетического исследо-

ваний костного мозга был подтверждён диагноз хронического миелолейкоза.

Учитывая неблагоприятный прогноз заболевания, молодой возраст, наличие HLA-идентичного, MLC-ареактивного сиблинга, 02.06.04 была проведена трансплантация аллогенного костного мозга, взятого от родной сестры. С 35-го дня наблюдалась клиника острой РТПХ. Отмечалось повышение температуры тела до 40°C, окрашивание кожи в желтый цвет, эрозивный стоматит, высыпания на коже, характер которых пациент уточнить не может. За короткий период потеря в массе составила 30 кг. Проводилась терапия преднизолоном, азатиоприном, удалась достичь стабилизации общего состояния, высыпания регрессировали с замещением очагами гиперпигментации, нормализовался стул. Однако нарастали признаки поражения печени (увеличение уровня билирубина до 213 ммоль/л, щелочной фосфатазы до 1400 ед/л), дополнительно был назначен селсепт с 57-го дня, который с 80-го дня был заменён азатиоприном. Постепенно состояние улучшилось. Начато снижение дозы преднизолона, отменён циклоспорин. С 50-го дня отмечена реактивация цитомегаловирусной инфекции, в связи с чем проведена терапия ганцикловиром. В сентябре 2004 г. наблюдалось улучшение состояния.

Через 1,5 мес. наступило ухудшение, которое характеризовалось лихорадкой, сильными болями в горле, стоматитом, появились высыпания на коже: новые очаги гиперпигментации, депигментация, сухость и изъязвления на слизистых оболочках в полости рта. Повторно госпитализировался в Гематологическом научном центре РАМН по витальным показаниям. Был выявлен тяжёлый язвенно-некротический стоматит, правосторонняя пневмония, в гемограмме аплазия. По мнению гематологов, возможными причинами аплазии могли явиться миелотоксическое действие азатиоприна, реактивация цитомегаловирусной инфекции (в сыворотке крови были выявлены IgM, IgG 1:64000; в костном мозге, слюне — ДНК цитомегаловируса), сепсис (в посевах крови была высеяна *Klebsiella pneumoniae*). Проводилось лечение ганцикловиром, тиенамом, фунгином (так как в посевах из зева дополнительно были выявлены грибы рода *C. nonalbicans*). Азатиоприн был временно отменён, назначен иммуноглобулин. После терапии состояние улучшилось, восстановились нормальные показатели периферической крови. Через 6 мес. после трансплантации проведено контрольное обследование, которое показало, что имеется 100% донорское кроветворение. В связи с сохранявшимся стоматитом, поражением печени (гипербилирубинемией, увеличением уровня щелочной фосфатазы) как проявление хронической РТПХ было возоб-

новлено лечение азатиоприном в уменьшенной дозе, продолжалась терапия преднизолоном, антимикотическими препаратами. В связи с поражением кожи направлен на стационарное лечение в ГУ Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт.

Локальный статус при поступлении

Кожный процесс носит распространённый характер, более интенсивно выражен на коже лица, шеи, верхних конечностей, груди, спины (рис. 1 а). На шее, лице, спине на общем фоне гиперпигментации наблюдаются множественные очаги депигментации с четкими границами размером до ногтя мизинца, на отдельных очагах атрофия (рис. 1 б). На груди, плечах располагаются узелки размером с чечевицу, буроватого цвета, плотные, не сливающиеся между собой, имеются множественные экскориации. На отдельных участках (область шеи, подмышечных впадин) мелкопластинчатое шелушение (рис. 1 в). Кожа периорбитальной области истончена, изменена в цвете, на верхних веках гиперпигментирована, на нижних веках — депигментирована (рис. 1 г, д). На нижних конечностях имеются шелушащиеся, гиперпигментированные пятна (рис. 1 е). В затылочной области имеется очаг алопеции, волосы наружных участков бровей отсутствуют. Высыпания на слизистой оболочке щек представлены беловатыми папулами размером с чечевицу, имеются отдельные эрозивные участки. Язык полированный, сосочки сглажены. Ротовое отверстие сужено (микростомия), рот открывается с трудом, что затрудняет детальный осмотр слизистой оболочки. Имеется сухость глаз, ощущение «наличия песка». Черты лица изменены, кончик носа заострённый, бледный.

Данные лабораторных анализов

Сохраняются изменения биохимических показателей — АЛТ 337,3 ед., АСТ — 393,1 ед., общий билирубин 70,3 мкмоль/л, прямой билирубин — 33,73 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 1844 ед/л. В клиническом анализе крови: тр. — 143 — 249 × 10⁹/л, л. — 8,6? 10⁹/л, э. до 7%, мон. до 15%, СОЭ до 27 мм/ч.

Данные гистологического исследования от 02.02.07 г.: эпидермис несколько утолщен. Ортокератотический гиперкератоз с отшелушиванием, образованием роговых пробок в устьях фолликулов. Вакуольная дистрофия клеток базального слоя с признаками «выпадения» пигмента. Меланофаги обнаруживаются свободно лежащими в сосочковой дерме и в составе периваскулярных инфильтратов. В нижней половине дермы — выраженное уплотнение и гомогенизация коллагеновых волокон (по типу склеродермии). При окраске по Вейгерту отмечается фрагмента-

ция эластических волокон в области уплотнения коллагена. Отмечается отслойка эпителия с образованием субэпидермальных щелей в области наружного корневого влагалища волосных фолликулов. Просветы сосудов дермы разного диаметра. Преимущественно периваскулярно обнаруживаются небольшие инфильтраты из гистиоцитов, лимфоцитов с примесью плазматических клеток. Клинический диагноз: РТПХ, хроническая форма, склеродермоподобные и витилигоподобные изменения кожи.

Пациентка Ж., 53 года, поступила в отделение клинической дерматологии 05.03.07 г. с направительным диагнозом: реакция «трансплантат против хозяина», хроническая форма? Ограниченная склеродермия? Предъявляла жалобы на общую слабость, уплотнение кожи в области туловища и конечностей, участки гиперпигментации, трудности при глотании, сухость во рту, слизистых оболочек половых органов, глаз, частичное выпадение волос в подмышечных впадинах и лобковой области.

В ноябре 2002 г. был обнаружен острый миелобластный лейкоз. Проведены два курса цитостатической терапии, которая вызвала выпадение волос и появление эрозий на слизистой оболочке полости рта. Далее произведена аллогенная трансплантация костного мозга от сестры. На 31-й день после трансплантации возникла острая форма РТПХ: появились очаги гиперпигментации кожи, которые вскоре приняли распространенный характер, отмечалось поражение печени и кишечника. Множественные очаги гиперпигментации сохранялись в течение 1–2 лет, в дальнейшем гиперпигментация постепенно начала уменьшаться. В посттрансплантационном периоде получала циклоsporин А и метотрексат. После проявлений поражений на коже проводилось лечение преднизолоном в дозе 1 мг/кг с незначительным эффектом, при поражении кишечника доза была увеличена до 2 мг/кг. На фоне иммуносупрессивной терапии наблюдались обострение герпетической инфекции и явления мукозита грибковой этиологии, которые купировались назначением противовирусных и противогрибковых препаратов.

Около года назад появились склеродермоподобные очаги в подмышечных впадинах, которые распространились на внутреннюю поверхность плеч, полгода спустя возникли новые очаги уплотнения кожи в паховых складках и на внутренних поверхностях бедер. На слизистой оболочке полости рта при уменьшении дозы преднизолона возникали эрозии. Пациентка потеряла вкусовую чувствительность, появилась сглаженность сосочков языка. Стали обильно выпадать волосы. Рост волос на голове, бровях восстановился полностью, в подмышечных впадинах и на лобке — частично.



Рис. 1 а – распространенные пятнистые единичные шелушащиеся высыпания на лице, туловище, конечностях.



Рис. 1 б – поражения лица и шеи, очаги гиперпигментации и депигментации.

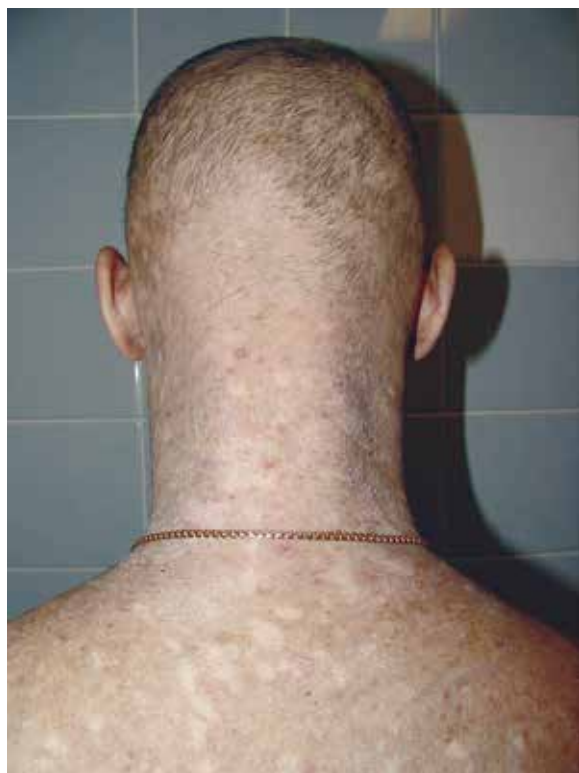


Рис. 1 в — депигментация, шелушение, выпадение волос в затылочной области и на спине.



Рис. 1 г — очаги гиперпигментации и депигментации на коже лица, шеи, особенно выраженные периорбитально.



Рис. 1 д — очаги шелушения, депигментации, гиперпигментации на лице и шее, выраженное выпадение волос на наружных кончиках бровей.



Рис. 1 е — шелушение, гиперпигментация на коже нижних конечностей.



Рис. 2 а — очаги склероза в подмышечных впадинах и на внутренней поверхности плеча.



Рис. 2 б — очаги склероза, атрофии на коже наружной поверхности левой молочной железы.



Рис. 2 в — атрофии на внутренней поверхности левой молочной железы.



Рис. 2 г — очаги гиперпигментации в подмышечных впадинах, на животе, молочных железах, пояснице, бедрах.



Рис. 2 д — очаги пигментации и атрофии на животе, бедрах, уплотнение кожи внутренней поверхности бедер.

Локальный статус при поступлении

Кожный процесс носит распространенный характер. В области подмышечных впадин, на внутренних поверхностях плеч, с переходом на субмамиллярные складки, в паховых складках и на внутренних поверхностях бедер имеются очаги склероза, захватывающие кожу и подкожную жировую клетчатку (рис. 2 а). Имеются атрофические очаги, блеск кожи, который более выражен на коже левой молочной железы (рис. 2 б, в). В области живота, подмышечных складок, спины, субмамиллярных и паховых складок наблюдаются очаги гиперпигментации (рис. 2 г, д).

Сопутствующие заболевания: хронический бронхит, начальная катаракта, ангиопатия сетчатки.

Данные лабораторных исследований

В клиническом анализе крови наблюдается лейкоцитоз до 15×10^9 /л, анализ мочи в пределах нормы. В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня азота мочевины до 9,38 ммоль/л, общего билирубина до 33,7 мкмоль/л, общего холестерина до 7 ммоль/л, триглицеридов до 3,35 ммоль/л.

Данные гистологического исследования от 13.03.07 г.: эпидермис обычной толщины. Умеренный гиперкератоз с отшелушиванием. Оча-

говая вакуолярная дистрофия клеток эпидермиса. Гиперпигментация клеток базального слоя. Вокруг сосудов поверхностного сплетения скудные гистиолимфоцитарные инфильтраты с примесью единичных меланофагов. Коллагеновые волокна дермы утолщены, гомогенизированы (изменения склеродермоподобного характера). Заключение: выявленные изменения могут наблюдаться при хронической реакции «трансплантат против хозяина».

Таким образом, мы наблюдали 2 больных — мужчину 25 лет и женщину 53 лет, которым была проведена аллотрансплантация костного мозга по поводу миелолейкоза. В обоих случаях возникла РТПХ на 35-й и 31-й дни. Реакция протекала тяжело, с поражением печени, кишечника и кожи. Указанные ранние проявления реакции наблюдались врачами в период лечения в гематологическом стационаре.

Острая РТПХ перешла в хроническую. Наблюдавшиеся нами поражения кожи характеризовались пигментацией и витилигоподобной депигментацией, шелушением и сухостью кожи, слизистых оболочек полости рта и глаз, склеродермоподобными элементами, поражением слизистых оболочек полости рта. Общее состояние пациентов к этому периоду нормализовалось, восстановилось нормальное кроветворение. В качестве поддерживающей терапии они принимали небольшие дозы преднизолона, азатиоприн, противогрибковые средства.

По поводу поражения кожи проводилась длинноволновая УФ-терапия (УФА-1), которая вызвала

незначительное улучшение (уменьшение очагов депигментации, уплотнения). Более подробно о лечении больных с кожными проявлениями РТПХ будет сообщено в последующей публикации.

В настоящей работе впервые в отечественной дерматологической литературе представлен обзор литературы относительно кожных проявлений РТПХ и впервые сообщено о 2 пациентах с данной реакцией, перенесших трансплантацию костного мозга по поводу миелолейкоза.

Литература

1. Link H., Kolb H. J., Ebell W., et al. *Mediz Klinik* 1997; 92: 534-545.
2. Barnes D. W. H., Loutit J. F. Jn: Back. Z. M., ed. *Radiology symposium*. London: Butterworth, 195, 34-135.
3. Billingham R. E. *Harvey Lect*, 166-1987, 21-78.
4. S. Karrer, E. Holler, R. M. Szeimies. *Kutane Manifestationen der Graft-versus-Host-Reaktion*. *Mediz Klinik* 2001; 96: 8:457-466.
5. Volc-Platzer B. et al. *Graft-versus-host disease*. *Hautarzt*, 1992; 43: 669-677.
6. M. de Matos Silva, L. F. S. Bouzas, Absalom L. Filgueira. *Tegumentary manifestations of graf-versus-host disease in bone marrow transplantation recipients*. *Review Article* 80: 1.
7. Schubert M. M., Sullivan K. M., Morton T. N. et al. *Oral manifestations of chronic-raft-versus-host disease*. *Arch Intern Med* 1984; 114: 888-892.
8. Aractingi S. Chosidon O. *Cutaneous Graft-versus-Host Disease*. *Arch Dermatol* 1988; 34: 602-612.
9. Harper J. I. Kendra J. R. et al. *Dermatological aspects of the use of cyclosporine A for prophylaxis of graft-versus-host disease*. *Brit J. Dermatol* 1984; 110: 469-474.
10. Volc-Platzer B. Honigsmann H., Hinterbergen W., Wolff K. *Photochemotherapy improves chronic cutaneous graft-versus-host disease*. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 220-228.

Поступила в редакцию 06.07.2007

АНГИОКЕРАТОМА ФОРДАЙСА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ДУБЕНСКИЙ В.В., ДУБЕНСКИЙ ВЛ.В. *, ГРИГОРЬЕВА Г.Н. **

ANGIOKERATOMA OF FORDYCE IN THE CLINICAL PRACTICE

DUBENSKY V.V., DUBENSKY VL.V. *, GRIGORIYEVA G.N. **

ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Росздрава;

** ГУЗ «Тверской областной кожно-венерологический диспансер»

В статье приведены современные представления о клинических вариантах ангиокератомы, а также собственные наблюдения за больными с ангиокератомами Фордайса–Саттона.

Ключевые слова: ангиокератома Фордайса, клинические варианты, диагностика, радиоволновое лечение.

The article features modern concepts of the clinical course of angiokeratoma as well as the authors' observations for the patients suffering from Fordyce-Sutton angiokeratoma.

Key words: words: Fordyce's angiokeratoma, clinical variants, diagnostics, radio-wave therapy

Ангиокератома (*angiokeratoma*; от греч. *angion* — сосуд, *keras* — рог, *ома* — образование) — группа редких заболеваний кожи, характеризующихся ангиоматозом и сопровождающихся реактивными изменениями эпидермиса (акантоз, гиперкератоз). Впервые описано Мибелли (V. Mibelli) в 1889 г.

Выделяют 4 клинические формы поражений: ангиокератома туловища Фабри, ангиокератома невоидная пальцев Мибелли, ангиокератома ограниченная туловища, ангиокератома мошонки и вульвы Фордайса. Этиология заболевания до конца не известна, однако при болезни Фабри установлено наследственное нарушение липидного обмена, в развитии других форм заболевания некоторые авторы отмечают роль туберкулезной интоксикации и нарушение венозной динамики [1, 4–6].

Ангиокератома диффузная туловища Фабри (болезнь Фабри, болезнь Андерсена-Фабри) описана J. Fabry (1898) и W. Anderson (1898). Заболевание представляет собой наследственный X-сцепленный рецессивный дефект обмена сфинголипидов, который развивается в результате нарушения активности фермента лизосомной α -галактозидазы или церамидтриоксозид- α -галактозидазы и накопления в тканях и органах (мозг, периневрий периферических нервов, сердце, печень, кожа, почки, поджелудочная железа, легкие, лимфатические узлы, мышечная ткань) двух гликолипидов — церамидтригексозида и церамиддигалактозида. Вместе с тем, некоторые авторы указывают на дефект и другого фермента — L-фукозидазы. Некатаболизируемый материал откладывается в основном в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. Известно, что такие вещества оказывают отрицательное дей-

ствие на клетки, что приводит к нарушению структуры и функции многих органов [1, 2, 5–7].

Болезнь Фабри чаще встречается у мужчин, причем протекает тяжелее, чем у женщин. Помимо поражений кожи, у больных развиваются гипертония, ишемия миокарда, ишемия головного мозга и почечная недостаточность, различные неврологические нарушения. Летальный исход наступает в молодом возрасте (чаще до 40 лет). У женщин заболевание протекает доброкачественно, кроме поражения кожи характерно помутнение роговицы [1, 2, 4, 6, 7].

Высыпания могут располагаться на любом участке кожного покрова, но чаще на коже нижней половины туловища, в области ягодиц и бедер. Многочисленные ангиокератомы возникают в детском или подростковом возрасте и характеризуются появлением сосудистых папул диаметром 1–3 мм темно-красного цвета с четкими границами, правильных округлых очертаний, с гладкой поверхностью или умеренно выраженным гиперкератозом, мягкой консистенции.

Ангиокератома ограниченная туловища (ангиокератотический невус) характеризуется единичными поражениями кожи туловища или конечностей. Ангиокератома обычно наблюдается с рождения, однако у ряда больных возникает в детском или подростковом возрасте.

Ангиокератома невоидная пальцев Мибелли чаще встречается у девочек, как правило, в пубертатном периоде. Обычно поражается кожа пальцев кистей и стоп, реже другие участки кожного покрова. Представляет собой единичные или множественные папулы диаметром до 1 см розового или темно-красного цвета, округлых или неправильных очертаний, с четкими границами, мягкой консистенции, поверхность покрыта гиперкератотическими наслоениями. В некоторых случаях заболевание носит семейный характер.

Ангиокератома мошонки и вульвы Фордайса — порок развития капилляров, характеризуется возникновением ангиокератом на коже гениталий. Заболевание появляется в возрасте 20–30 лет. У мужчин ангиокератома располагается на мошонке, реже на головке полового члена, у женщин — в области вульвы. Характеризуется появлением множественных сосудистых папул розового или красно-синюшного цвета диаметром 2–6 мм, округлых очертаний, с четкими границами, гладкой или гиперкератотической поверхностью, исчезающих при диаскопии. Свежие высыпания чаще имеют розовый цвет, гладкую поверхность, в то время как старые — синюшные, с выраженным гиперкератозом. Высыпания могут сопровождаться зудом.

Течение заболевания длительное, зимой наблюдается появление новых элементов, в редких случаях наступает их самопроизвольная инволюция.

Дифференциальная диагностика проводится с невусами, лентиго, гемангиомами, болезнью Осле-ра-Рандю.

Лечение ограниченных форм ангиокератомы: средства, укрепляющие сосудистую стенку (препараты кальция, аскорбиновая кислота и др.), оперативное удаление образований.

Приводим собственное клиническое наблюдение ангиокератомы Фордайса.

Больной С. 28 лет, заболел 3 мес. назад, когда обнаружил на коже мошонки узелковые образования синюшного цвета, размером до 2 мм, без субъективных ощущений. При осмотре: кожные покровы бледно-розового цвета, тургор нормальный, эластичность не изменена. Локальный статус: патоло-



Рис. 1. Ангиокератома мошонки.

гический процесс локализуется на коже мошонки (рис. 1). Определяются узелки бордово-синюшного цвета, размером до 5 мм, правильных округлых очертаний, полушаровидной формы с четкими границами, при диаскопии бледнеют.

Назначено лечение: раствор кальция хлорида 10% — 10 мл внутривенно № 10, аскорутин 330 мг 3 раза в сутки — 3 нед. (для предотвращения осложнений послеоперационного периода). Под инфильтрационной анестезией раствором ультракаина было произведено оперативное удаление образований с забором биоптата на аппарате радиоволновой хирургии Surgitron (Ellman international). Применение радиоволновой хирургии на аппарате Surgitron позволяет использовать различные режимы и электроды. Так, для забора биопсийного материала мы использовали режим «разрез» и петлевой электрод среднего размера на мощности 4, исключая зоны периферического коагуляционного некроза материала. Удаление образований проводили в режиме «коагуляция» на мощности 3 шариковым электродом малого диаметра, что позволило добиться высокого терапевтического и косметического результата, вместе с тем отсутствовала латеральная термическая и механическая травма тканей [3]. Послеоперационные раны тушировались раствором фукоцина, полная эпителизация наступила на 7-й день. Послеоперационный период протекал без воспалительных явлений и закончился полным восстановлением кожного покрова без рубцовых изменений. Наблюдение в течение 12 мес. подтвердило клиническое излечение. Результаты гистологического исследования: полнокровные расширенные сосуды с отечным эндотелием, явления акантоза и папилломатоза (рис. 2).

Больная О. 36 лет, обратилась с жалобами на появление образований в области вульвы, сопровождающихся незначительным зудом. Впервые появление образований отмечает 7 лет назад, затем их количество незначительно увеличилось, за помощью ранее не обращалась.

При осмотре: кожные покровы бледно-розового цвета, тургор нормальный, эластичность не изменена. В области больших половых губ определяются узелки бордово-синюшного цвета, размером до 2 мм, правильных округлых очертаний, полушаровидной формы с четкими границами, при диаскопии папулы бледнеют (рис. 3).

Проведено лечение: аскорутин 1 таблетка 3 раза в сутки 4 нед. Под инфильтрационной анестезией раствором ультракаина произведена коагуляция образований на аппарате радиоволновой хирургии Surgitron (Ellman international), послеоперационные раны тушировались раствором фукоцина, эпителизация наступила на 7-й день. В течение 12 мес. наблюдения рецидива заболевания не было.

Ангиокератома мошонки и вульвы является достаточно редким заболеванием, однако может

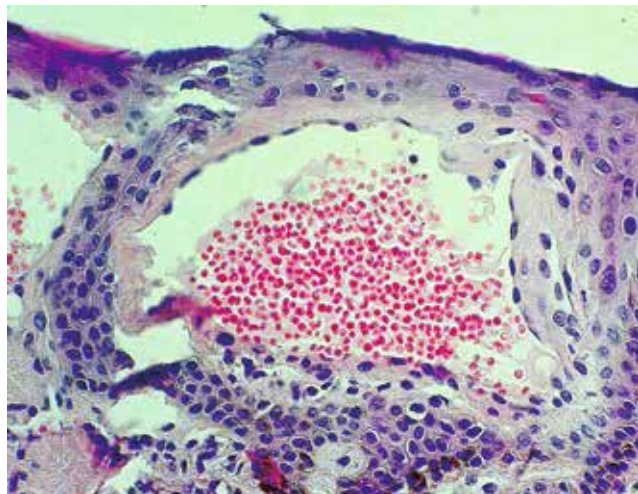


Рис. 2. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 400$. Полнокровные расширенные сосуды с отеком эндотелием, явления акантоза и папилломатоза.

встречаться в клинической практике как врачей-дерматовенерологов, так и гинекологов, урологов. Знание клинической картины заболевания позволяет исключить дополнительные материальные и временные затраты пациентов в виде лабораторных и инструментальных исследований. Использование метода радиоволновой хирургии для лечения доброкачественных новообразований кожи характеризуется простотой использования, высоким лечебным и косметическим результатом, выгодными материальными показателями со стороны как пациента, так и лечебно-профилактического учреждения.



Рис. 3. Ангиокератома вульвы.

Литература

1. Галил-Оглы Г., Молочков В. А., Сергеев Ю. В. Дерматоонкология. М., Медицина для всех. 2005; 872.
2. Густов А. В., Копишинская С. В., Удало О. В. Болезнь Фабри// Неврологический журнал. 1998; 6: 32-35.
3. Дубенский В. В., Гармонов А. А., Редько Р. В. Радиоволновая хирургия в дерматоонкологии и дерматокосметологии. Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины». Тверь, 2001; 32-33.
4. Мендельсон М. М., Ливановский Ю. А., Видершайн Г. Я. Диагностика болезни Фабри. Тер. арх. 1987; 8: 137-141.
5. Пальцев М. А., Потекаев Н. Н., Казанцева И. А., Лысенко А. И., Лысенко Л. В., Червоная Л. В. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). М.: Медицина. 2004; 432.
6. Fisher E. A., Desnick R.J. et al. Fabry disease: an unusual of severe coronary disease a young man. Ann intern Med 1992; 117:3: 221-223.
7. Fordyce J. A. , Angiokeratoma of the scrotum. J. int. Dis. , 1896;14: 81-89).
8. Nakao S. , Takenaka T. et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy N Engl J Med 1995; 333: 5: 288-293.

Поступила в редакцию 26.03.2008

ПАТОЛОГИЯ НОГТЕВЫХ ПЛАСТИН У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

КОРНИШЕВА В.Г., КУРБАНОВ Б.М., СВИРИДОВА К.В.

Nail plate pathology in psoriasis patients

KORNISHEVA V.G., KURBANOV B.M., SVIRIDOVA K.V.

Кафедра дерматовенерологии ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава»

Проведено обследование 123 больных псориазом, имеющих измененные ногтевые пластины. При посеве ногтевых чешуек получен рост грибов у 61% больных, из которых у 33,3% выявлен онихомикоз. У 26% пациентов онихомикоз был обусловлен *T. rubrum*, который нередко выявлялся в ассоциации с плесневыми и дрожжеподобными грибами. Онихомикоз, вызванный *T. rubrum*, чаще встречался у больных распространенной формой псориаза (55%) и псориазическим артритом (29,3%). Кандидозные паронихии и онихии выявлены у 7,3% больных псориазом. При экссудативной форме дерматоза грибы рода *Candida* чаще, чем при других формах псориаза, осложняли псориазические онихии (27,8%). Миконосительство выявлено у 27,7% обследованных (плесневые и дрожжеподобные грибы). С тяжестью псориазического процесса возрастала частота поражения ногтевых пластин, а также чаще выявлялись онихомикоз и миконосительство, осложняющие псориазические онихии.

Ключевые слова: псориаз, онихомикоз, миконосительство, *T. rubrum*, *C. albicans*.

The examination of 123 psoriatic patients with altered nail plates was conducted. The growth of fungi was detected in 61% of patients at the plating of nail scales, onychomycosis was found in 33,3% of them. *T. rubrum* was the cause of onychomycosis in 26% of patients, and in many cases it was detected associated with molds and yeastlike fungi. Onychomycosis caused by *T. rubrum* was found more often in patients with generalized form of psoriasis (55%) and with psoriatic arthritis (29,3%). Candidal paronychia and onychia were detected in 7,3% psoriatic patients. Fungi from genera *Candida* complicated psoriatic onychias at exudative form of dermatosis more often than at other psoriatic forms (27,8%). Mycotic carriage was found in 27,7% of examined patients (molds and yeastlike fungi). The frequency of nail plate alterations increased with the severity of psoriatic process, and the onychomycosis and mycotic carriage complicating the psoriatic onychias were found more often.

Key words: words: psoriasis, onychomycosis, mycotic carriage, *T. rubrum*, *C. albicans*.

Псориаз — одно из наиболее распространенных хронических кожных заболеваний, характеризующееся тяжелым рецидивирующим течением и трудностями терапии. В основе заболевания лежит передающаяся по наследству способность покоящейся популяции базальных кератиноцитов трансформироваться под воздействием провоцирующих факторов в популяцию пролиферирующих клеток. К причинам, провоцирующим развитие клинической картины псориаза, относятся нервно-психическая травма, эндокринные заболевания, очаги фокальной инфекции, иммунодефицитные состояния и нарушения обмена (липидного, белкового) [1]. Из очагов фокальной инфекции в основном уделяется внимание очагам бактериальной инфекции [2]. Данные литературы об онихомикозе при псориазе разноречивы. Одни авторы указывают на часто встречающееся микотическое поражение ногтей у больных псориазом [3–6]. Другие отмечают редкое выявление дерматомицетов в псориазически измененных ногтях. Имеются также сообщения о примерно одинаковой частоте онихомикоза как у больных псориазом, так и у лиц, не страдающих этим заболеванием [7–9]. А. В. Зуев (2001) наблюдал 74 пациента (40 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 22 до 57 лет с онихомикозом в сочетании с псориазом ногтей. У 86,5% больных диагностиро-

ван онихомикоз стоп, у 13,5% — стоп и кистей, у 84,3% больных отмечалась распространенная форма псориаза, у 13,5% — псориазическая эритродермия, из них у 6 человек — в сочетании с псориазическим артритом. Больным была проведена антимикотическая терапия. Через 3 мес. после окончания лечения лабораторное подтверждение выздоровления получено у 96,4% пациентов [4]. Под наблюдением И. В. Верхогляд (2002) находились 438 больных псориазом с изменениями ногтевых пластин. В 104 случаях (23,7%) был выявлен онихомикоз. Контрольную группу (100 человек) составили больные псориазом без видимых изменений ногтевых пластин. Возбудителями онихомикоза у больных псориазом в 82% случаев явились дерматомицеты (чаще всего *T. rubrum*). В остальных случаях в посеве были обнаружены дрожжеподобные (*Candida albicans* и *Rhodotorula rubra* — 6%), плесневые (*Penicillium* spp. + *Aspergillus* spp. — 4%) грибы, а также дрожжеподобные + плесневые грибы (8%). Онихомикоз утяжелял течение псориаза: у больных с онихомикозом обострения дерматоза возникали в 2 раза чаще. Индекс PASI был выше в 1,5 раза, на 10% чаще выявлялся распространенный псориаз. Кроме того, у больных псориазом и онихомикозом на 3% чаще выявлялся псориазический артрит и в 3 раза чаще эритродермия [3]. М. М. Резниковой и соавт. (2003) обследованы 476 больных псориазом в возрасте от 18 до 70 лет. У 40% пациентов имелись изменения ногтевых пластин. При микроскопическом

исследовании у 119 больных был выявлен онихомироз. В течение 3—5 мес. проводилась антифунгальная терапия. Микологическое излечение отмечено у 100% больных. Спустя 5—6 мес. после начала терапии положительный клинический эффект в виде отрастания неизменной ногтевой пластины наблюдался у 86% больных [5]. N. Hamnerius и соавт. (2004) выявили одинаковое количество микотических поражений стоп как у больных псориазом, так и у здоровых лиц. При обследовании 239 пациентов, страдающих псориазом, у 8,8% из них подтвердилось наличие дерматомицетов на коже стоп и в межпальцевых складках [8].

Целью исследования явилось изучение микотического поражения ногтей и типа ониходистрофий при различных формах псориаза.

Материал и методы

Обследованы 604 больных. Основную группу составили 123 больных с различными формами псориаза и поражением ногтевых пластин, контрольную группу — 481 больной микозом стоп и онихомирозом.

В основную группу вошли пациенты в возрасте от 15 до 80 лет, с длительностью заболевания от полугода до 40 лет. Распространенный псориаз был у 71 (57,7%) больного, экссудативная форма — у 28 (22,8%), псориазический артрит — у 19 (15,4%) и псориазическая эритродермия — у 5 (4%) больных. Мужчины составили 52% наблюдений, женщины — 48%. Для клинической характеристики очагов поражения определяли индекс PASI.

У 54 (43,9%) больных псориазом изменения ногтевых пластин предшествовали основным высыпаниям

на коже. Изменения ногтей 69 (56,1%) больных отмечали после появления дерматоза. У 37 (30%) больных в период клинической ремиссии происходило отрастание здоровых ногтевых пластин, причем чаще на пальцах кистей. В период клинической ремиссии псориаза 62 (50,4%) пациента, имевшие поражение ногтевых пластин пальцев стоп, улучшения не отмечали.

В контрольную группу вошли пациенты в возрасте от 15 до 79 лет, с длительностью заболевания от 2 до 10 лет. Из всех больных этой группы мужчин было 158 (32,8%), женщин — 323 (67,2%). Все больные предъявляли жалобы на изменения ногтей. Нормотрофический тип поражения ногтевых пластин отмечен у 147 (30,6%) больных. Чаще всего наблюдались лейконихия в виде белых или матово-серых пятен, полос в толще ногтя и желтоватые пятна в области боковых краев ногтя. Иногда имелось муковидное шелушение на поверхности ногтевой пластины. Гипертрофический тип поражения ногтей отмечен у 260 (54,1%) больных. Ногти были утолщены за счет выраженного подногтевого гиперкератоза, неровные, с поперечной исчерченностью, тусклые, желто-серой окраски. Отмечалось разрыхление со свободного края. Атрофический тип поражения ногтей выявлен у 74 (15,4%) больных. Ногтевые пластинки у этих больных были истончены, тусклые, неровные, разрушены со свободного края. У части больных ногти отделялись от ногтевого ложа по типу онихолизиса со свободного края или со стороны боковых краев. Микотическое поражение захватывало более половины ногтя на пальцах стоп у 98% больных и на пальцах кистей у 84,8%. Больным проводили микологическое и общетерапевтическое биохимическое исследования.

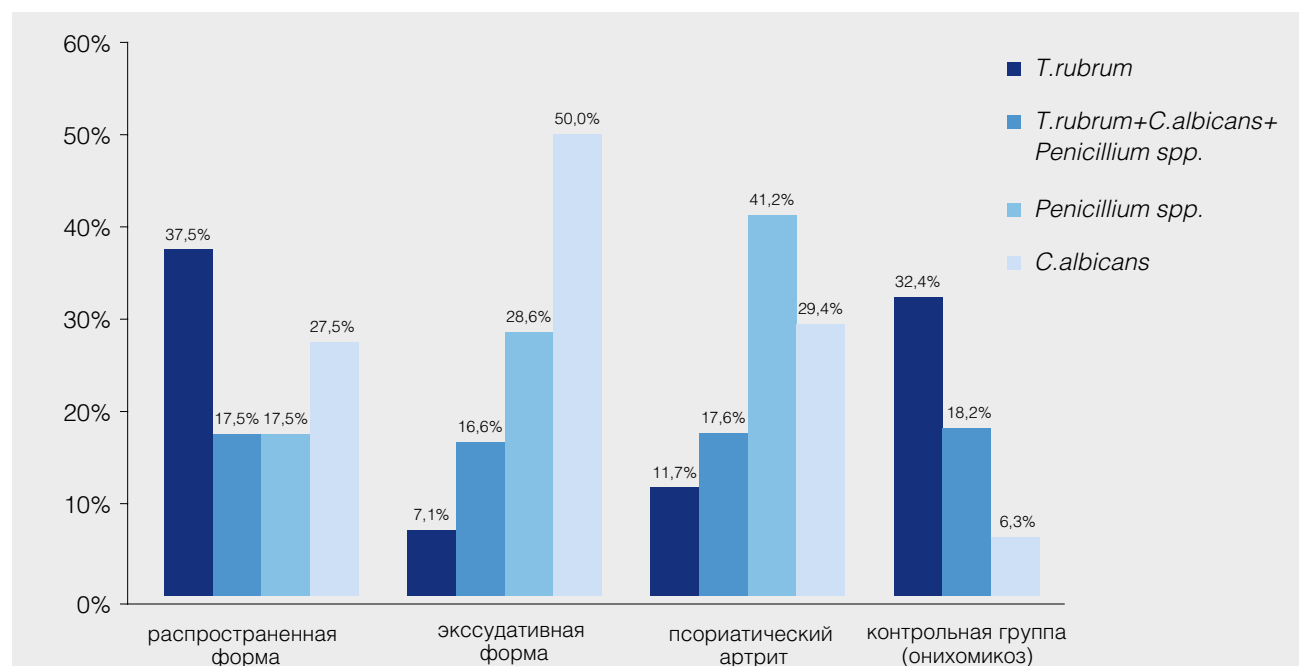


Рис. Результаты микологического исследования ногтевых чешуек у больных псориазом и онихомирозом.

Таблица

Поражение ногтевых пластин у больных с различными формами псориаза

Поражение ногтей	Псориаз				Контрольная группа
	распространенная форма	экссудативная форма	псориатический артрит	псориатическая эритродермия	
На пальцах стоп	50 (70,5%)	15 (53,6%)	5 (26,3%)	0	113 (23,5%)
На пальцах кистей	7 (9,8%)	4 (14,3%)	2 (10,5%)	0	43 (8,9%)
На пальцах кистей и стоп	14 (19,7%)	9 (32,1%)	12 (63,2%)	5 (100%)	325 (67,6%)
ВСЕГО	71 (100%)	28 (100%)	19 (100%)	5 (100%)	481 (100%)

Результаты и обсуждение

При обследовании у 23 (18,7%) больных псориазом ногти были изменены по типу «наперстка». Точечные углубления варьировали по количеству, форме, глубине и размерам.

У 28 (22,8%) больных наблюдался онихолизис. Ногтевая пластина отделялась от ложа, чаще с дистального края, но встречался также латеральный онихолизис. У 3 (2,4%) больных отмечался онихомадезис, отделение ногтевой пластины от ложа с проксимального края.

Подногтевой гиперкератоз встречался наиболее часто у 89 (72,4%) больных. У 15 (12,2%) пациентов наблюдалась трахионихия — шероховатая, тусклая поверхность ногтя, лунка при этом отсутствовала. У 2 (1,6%) больных трахионихия сопровождалась койлонихией («ложкообразные ногти»). Поражение ногтей в виде лейконихии отмечалось у 23 (18,7%) больных.

Проведен анализ поражения ногтевых пластин в основной и контрольной группах (см. таблицу).

При распространенной форме псориаза у большинства больных (70,5%) поражены были только ногтевые пластины на пальцах стоп. При этом у 16,9% пациентов ногти были изменены по типу «наперстка». Подногтевой гиперкератоз отмечен у 50% пациентов. Онихолизис наблюдался у 16,9% больных, лейконихия — у 22,5%, паронихия — у 10,9% пациентов.

При экссудативной форме, как и при распространенной, большинство пациентов (53,6%) имели поражение ногтевых пластин на пальцах стоп. Однако чаще встречалось поражение на пальцах кистей и сочетанное поражение ногтевых пластин на пальцах кистей и стоп. Симптом «наперстка» был отмечен у 21,4% пациентов, подногтевой гиперкератоз — у 71,8% больных, онихолизис — у 10,7% больных, лейконихия — у 25%. При экссудативной форме псориаза чаще, чем при распространенной форме, встречался подногтевой гиперкератоз, симптом «наперстка», лейконихия и паронихия (30,1%), но реже онихолизис.

При псориатическом артрите сочетанное поражение ногтевых пластин на пальцах кистей и стоп выявлено у 63,2% больных (почти в 3 раза чаще, чем

при распространенной форме псориаза и в 2 раза чаще, чем при экссудативной форме). При данном патологическом состоянии все типы ониходистрофий (симптом «наперстка», подногтевой гиперкератоз, онихолизис) встречались чаще, чем при распространенной и экссудативной формах псориаза.

С тяжестью псориатического процесса процент поражения ногтевых пластин на пальцах кистей и стоп неуклонно возрастал. При псориатической эритродермии наблюдалось тотальное поражение всех ногтевых пластин, которое чаще протекало в виде онихомадезиса; у 3 (60%) больных был отмечен онихогрифоз I пальца стоп.

В контрольной группе поражение ногтевых пластин имелось на пальцах стоп у 23,5% больных, на пальцах кистей — у 8,9%; на пальцах кистей и стоп — у 67,6%.

При микологическом исследовании у 75 (61%) из 123 больных псориазом обнаружены грибы в ногтевых чешуйках кистей и стоп. Процент высевок грибов возрастал с тяжестью псориатического процесса: при распространенной форме — 57,7%, при экссудативной — 64,3%, при псориатическом артрите — 89,5%.

У 14,6% больных псориазом при посеве ногтевых чешуек получен рост *T. rubrum*, который чаще (37,5%) наблюдался у больных с распространенной формой псориаза (см. рисунок).

При экссудативной форме рост *T. rubrum* отмечен в 7,1% случаев, при псориатическом артрите — в 11,7%.

У 15,4% больных псориазом *T. rubrum* выявлен в ассоциации с другими грибами (*T. rubrum*+*C. albicans*+*Penicillium* spp.). Зависимости встречаемости ассоциаций грибов от тяжести псориаза не выявлено: при распространенной форме псориаза — 17,5%, при экссудативной — 16,6%, при псориатическом артрите — 17,6%. В контрольной группе подобные ассоциации были выявлены у 18,2% больных, что не намного чаще, чем в основной группе (см. рисунок). Клинически у 1/3 больных псориазом, у которых был получен рост *T. rubrum*, поражение ногтей не отличалось от таковых у больных контрольной группы. Чаще встречались атрофический и нормотрофический типы поражения ногтей.

У 14,6% больных псориазом с ониходистрофиями при посеве ногтевых чешуек выявлены плесневые грибы (*Penicillium* spp. + *Aspergillus* spp.). Рост этих грибов чаще (41,2%) встречался у больных псориазом артритом. При распространенной форме дерматоза плесневые грибы встречались в 2 раза реже (17,5%). Клинические проявления онихомикоза отсутствовали, поэтому данные результаты расценены как миконотительство псориазически измененными ногтевыми пластинами. Процент миконотительства возрастал с тяжестью псориаза. В контрольной группе больные, имеющие плесневое поражение ногтей, отсутствовали.

При посеве ногтевых чешуек дрожжеподобные грибы (*C. albicans* и *Rodotorula rubra*) выявлены у 20,3% больных псориазом. Наиболее часто (50%) эти грибы встречались у больных с экссудативной формой. При распространенной форме (27,5%) и псориазическом артритом (29,4%) частота встречаемости дрожжеподобных грибов была почти на одном уровне. У 1/3 пациентов с паронихиями получен рост *C. albicans*. У части больных ногтевые пластины были изменены по типу онихомадезиса, на всех пораженных ногтях имелись поперечные борозды. У 4% пациентов псориазические онихии были осложнены кандидозной инфекцией. В контрольной группе кандидозные онихии выявлены у 6,3% больных. У пациентов с онихомикозом выявлены ассоциации, которые не были обнаружены у больных псориазом: *T. rubrum* + *C. albicans* + *Rodotorula rubra* (у 19,7%) и *T. rubrum* + *Penicillium* spp. (у 23,4%).

Таким образом, при обследовании больных псориазом, имеющих измененные ногтевые пластины, у 61% больных получен рост грибов, из них онихомикоз выявлен у 33,3%. У 26% пациентов онихомикоз был обусловлен *T. rubrum*, который нередко выявлялся в ассоциации с плесневыми и дрожжеподобными грибами. Кандидозные паронихии и онихии обнаружены у 7,3% больных псориазом. При экссудативной форме дерматоза грибы рода *Candida* чаще (27,8%), чем при других формах псориаза, осложняли псориазические онихии. Миконотительство (плесневые и дрожжеподобные грибы) выявлено у 27,7% обследованных.

Полученные результаты согласуются с данными, полученными И. В. Верхогляд, согласно которым онихомикоз, вызванный дерматомицетом, был выявлен у 23,7% больных псориазом [3]. Однако дрожжеподобные (6%) и плесневые грибы (4%) обнаруживались в ногтевых чешуйках в несколько раз реже, чем в нашем исследовании, что можно объяснить большим количеством обследованных больных с экссудативной формой псориаза и псориазическим артритом, а также, вероятно, особенностями климатических условий, характерных для Санкт-Петербурга. А. Gupta и соавт. при псориазе в 2 раза реже (13%) выявляли онихомикоз, обусловленный *T. rubrum* [10].

Онихомикоз, обусловленный *T. rubrum*, был выявлен у 32 из 123 больных. Онихомикоз, вызванный *T. rubrum*, чаще встречался у больных с распростра-

ненной формой псориаза (55%) и псориазическим артритом (29,3%). Основным клиническим проявлением онихомикоза, обусловленным *T. rubrum*, были онихолизис (53,6%), лейконихия (39,1%), подногтевой гиперкератоз (30,3%). Псориазические онихии по типу «наперстка» были осложнены микотической инфекцией в 21% случаев, при трахионихиях *T. rubrum* выявлялся у 1/4 больных с данной дистрофией. Наиболее тяжелые формы псориазической ониходистрофии наблюдались у больных с псориазическим артритом и псориазической эритродермией. У 34,1% из этих больных обнаружено носительство плесневых и дрожжеподобных грибов, что явилось источником антигенной сенсibilизации организма, утяжеляющей течение дерматоза.

Кандидозные онихии выявлены у 9 из 123 больных псориазом, чаще (27,8%) встречались у пациентов с экссудативной формой псориаза. Основными клиническими проявлениями были паронихия, онихомадезис и поперечные борозды на ногтях, которые определялись у всех больных.

Таким образом, с тяжестью псориазического процесса возрастала частота поражения ногтевых пластин, а также чаще выявлялись онихомикоз и миконотительство, осложняющие псориазические онихии.

Пораженные грибами ногтевые пластины являются очагами хронической микотической инфекции, сенсibilизирующей организм больного и утяжеляющей течение дерматоза. Поэтому при упорном течении псориаза показано проведение микологического исследования пораженных ногтей для исключения онихомикоза и дальнейшей санирующей терапии.

Литература

1. Самцов А. В., Барбинов В. В. Кожные и венерические болезни. С. -Петербург: 2002; 312.
2. Важбин Л. Б., Хлыстов Ю. А., Карпов В. В., Разумный В. П., Арефьева В. А. Псориаз и очаги фокальной инфекции в ЛОР-органах. Вестн. дерматол. и венерол. 1995; 6: 39.
3. Верхогляд И. В. Совершенствование лечения псориаза, осложненного онихомикозом. Автореф. дис. канд. мед. наук, М., 2002; 23.
4. Зуев А. В. Особенности терапии онихомикозов ламизилом у больных псориазом. Вестн. дерматол. и венерол. 2001; 3: 69.
5. Резникова М. М., Трофимова И. Б., Корсунская И. М., Путинцев А. Ю., Аветикян С. С., Фатгяхетдинова З. Г., Яковлев А. Б. Микотическая инфекция у больных псориазом. Клин. дерматол. и венерол. 2003; 1: 22-24.
6. Agnieszka Zawirska, Zygmunt Adamski, Lucyna Kurek Dermatophyte infections in psoriatic patients. Mikologia Lekarska 2006; 4: 287-290.
7. Aditia K., Gupta M. D. et al. Ierbinate therapy may be associated with development of psoriasis de novo or its exacerbation: Four case reports and a review of drug-induced psoriasis. J of American Academy of Dermatology 1997; 5: 858-862.
8. Hammerius N, Berglund J, Faergemann J. Pedal dermatophyte infection in psoriasis. Br J Dermatol 2004; 150: 1125-1128.
9. Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. Acta Derm Venereol 2003; 83: 206-209.
10. Gupta A., Lynde C. W., Jain H., Sibbald R. G., Elewski B. F., Daniel C. R., Wateel G. N., Summerbell R. S. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared to non-psoriatics: a multicentre study. Br J Dermatol 2004; 136: 78-79.

Поступила в редакцию 10.10.2007

ОПУХОЛЕВИДНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

САМЦОВ А.В., БАРБИНОВ В.В., БЕЛОУСОВА И.Э.

Tumor-like lupus erythematosus

SAMTSOVA A.V., BARBINOV V.V., BELOUSOVA I.E.

Кафедра кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Опухолевидная красная волчанка – редкая форма хронической кожной красной волчанки, которую впервые описали в 1930 году Gougerot и Bournier. Клиническая картина характеризуется высыпаниями в виде бляшек красно-фиолетового цвета с гладкой поверхностью или слабо выраженным шелушением. Элементы часто разрешаются спонтанно, не оставляя рубцовых изменений, а затем рецидивируют на том же месте. Гистологические изменения включают поверхностные и глубокие лимфоцитарные периваскулярные и перифолликулярные инфильтраты, отложения муцина в дерме, эпидермальные симптомы отсутствуют или слабо выражены. В связи с редкостью дерматоза, а также клиническими и гистологическими трудностями диагностики заболевания приводится собственное наблюдение.

Ключевые слова: опухолевидная красная волчанка, гистологическое исследование.

Tumor-like lupus erythematosus is a rare form of chronic skin lupus erythematosus primarily described by Gougerot and Bournier in 1930. Clinical pattern is characterized by eruptions in form of red-violet plaques with smooth surface or low-grade desquamation. The eruptions are often resolved spontaneously without scar deformations, but than they recur at the same place. Histological changes include surface and deep lymphocytic perivascular and perifollicular infiltrations, mucin accumulation in derma; epidermal syndromes are absent or low defined. Own observations are reported due to rarity of the dermatosis and to clinical and histological difficulties in disease diagnostics.

Key words: tumor-like lupus erythematosus, histological investigation.

Опухолевидная красная волчанка — редкая форма хронической кожной красной волчанки, которую впервые описали в 1930 году Gougerot и Bournier. Авторы отметили следующие характерные клинические признаки заболевания: высыпания локализуются на голове и шее, представлены блестящими бляшками красно-фиолетового цвета с гладкой поверхностью, в некоторых случаях сопровождающимися незначительным зудом, редко — слабо выраженным шелушением. Элементы часто разрешаются спонтанно, не оставляя рубцовых изменений, а затем рецидивируют на том же месте. Эту особенность течения дерматоза Gougerot определил как «затмение» [1].

Гистологическая картина заболевания характеризовалась поверхностными и глубокими периваскулярными и перифолликулярными лимфоцитарными инфильтратами и отложением муцина в сосочковой и сетчатой частях дермы. Атрофия эпидермиса, вакуолярная дистрофия клеток базального слоя, фолликулярный гиперкератоз отсутствовали или были слабо выражены [1].

Дальнейшее изучение опухолевидной красной волчанки показало, что заболевание встречается чаще у молодых женщин. По данным Remy-Leroux и соавт., из 14 пациентов лишь один был мужчиной, средний возраст больных на момент начала дерматоза составил 31 год. Патологический процесс чаще начинается на участках, подвергающихся ин-

соляции, однако может локализоваться на верхних конечностях и туловище в виде возвышающихся одиночных или множественных бляшек [2,3]. Некоторые авторы отмечали четкость краев, округлую или овальную форму, «сочность» очагов поражений, их сходство с волдырными элементами [2,4]. По данным Kahn et al., начинается дерматоз в летнее время, в 70% случаев отмечается фоточувствительность, подтвержденная соответствующими тестами [4]; вместе с тем Remy-Leroux и соавт. обращает внимание на то, что фоточувствительность встречается в начале заболевания, а затем исчезает [2].

В литературе мы не встретили данных о системном поражении при опухолевидной волчанке, в частности, среди 80 больных, находившихся под наблюдением Kahn и соавт., ни в одном случае не было выявлено 4 или более признаков, позволявших согласно критериям Американской ассоциации ревматологов поставить диагноз системной красной волчанки [4].

В связи с редкостью дерматоза, а также клиническими и гистологическими трудностями диагностики заболевания приводим собственное наблюдение.

Под нашим наблюдением находилась женщина в возрасте 45 лет, обратившаяся с жалобами на появление эритематозного пятна в области шеи справа. В течение двух недель пятно превратилось в приподнятую, четко очерченную бляшку, которая покрылась отрубевидным шелушением (рис. 1). В течение трех месяцев отмечался периферический рост очага, отсутствие склонности к самостоятельному разрешению и периодическое



Рис. 1. Приподнятая, четко очерченная бляшка с отрубевидным шелушением на коже шеи.

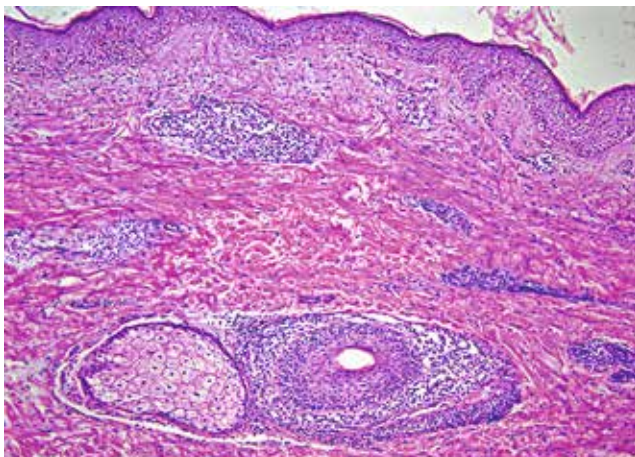


Рис. 2. Перифолликулярные и периваскулярные плотные лимфоцитарные инфильтраты в верхних и средних отделах дермы, сосуды поверхностной сети расширены. Окраска гематоксилин и эозин, $\times 100$.

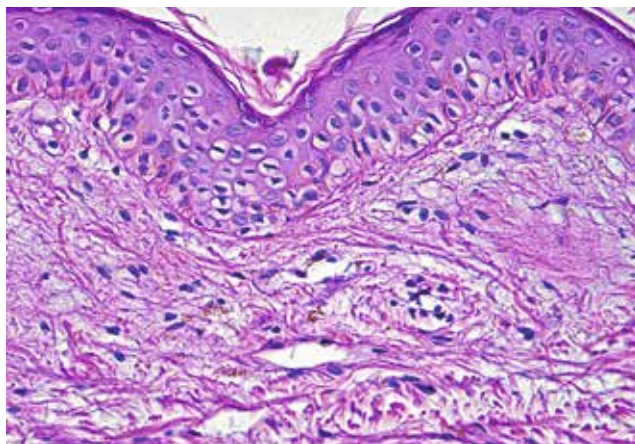


Рис. 3. Очаговая вакуолярная дистрофия клеток базального и нижних отделов шиповатого слоя, утолщение базальной мембраны, отек сосочковой части дермы с отложениями муцина. Окраска гематоксилин и эозин, $\times 400$.

шелушение. К описываемому моменту бляшка имела размеры 2,0 на 0,7 см, слегка шелушилась и не имела признаков атрофии. При лабораторном обследовании было установлено, что общеклинические анализы крови и мочи в пределах нормы. Иммунологическое обследование выявило относительно повышенное содержание CD8-цитотоксических клеток (33% при норме 20–30%), сниженное соотношение CD4/CD8 (0,72 при норме 1,1–2,1), повышенное содержание CD20 клеток (26%, $0,46 \times 10^6/\text{л}$ (N — 8–19%, $0,19-0,37 \times 10^6/\text{л}$). Была обнаружена сенсibilизация Т-лимфоцитов в РТМЛ к КоА (54%, N–60–80%) и стафилококковому антигену — 64%, N–80–110%), высокий титр иммуноглобулинов класса G — 24,3 г/л, (N–7,5–15,5 г/л). Показатели острой фазы — тимоловая проба 5,2 МЕ, (N — 0–4МЕ), сиаловые кислоты 2,7 ммоль/л (N — 1,9–2,5 ммоль/л), остальные тесты в норме. Результаты иммуноферментного анализа — положительный результат на *H. pylori* IgG. На вирусы гепатита и ВИЧ результаты отрицательные.

При гистологическом исследовании была выявлена очаговая вакуолярная дистрофия клеток базального и нижних отделов шиповатого слоя, утолщение базальной мембраны. В дерме обнаруживался отек ее сосочковой части с отложениями муцина между коллагеновыми волокнами, расширение сосудов поверхностной сети, перифолликулярные и периваскулярные плотные лимфоцитарные инфильтраты в верхних и средних отделах дермы (рис. 2, 3). Фолликулярный гиперкератоз, расширение устьев волосных фолликулов и атрофия эпидермиса отсутствовали при выполнении серийных гистологических срезов.

На основании клинической картины и данных гистологического исследования большой был выставлен диагноз опухолевидной красной волчанки.

Наше наблюдение свидетельствует о том, что установление диагноза данной формы красной волчанки может вызвать определенные трудности, так как клиническая картина характеризуется отсутствием атрофии и выраженного гиперкератоза. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с полиморфными солнечными высыпаниями, с лимфоцитарной инфильтрацией Джесснера-Каноффа и другими видами псевдолимфом кожи. Проведение гистологического исследования является необходимым для подтверждения диагноза, так как наличие минимальных эпидермальных симптомов (умеренное или очаговое утолщение базальной мембраны, очаговая вакуолярная дистрофия клеток базального слоя) и отложения муцина в дерме говорят в пользу диагноза опухолевидной формы красной волчанки.

Литература.

1. Gougerot M., Bournier R. Lupus erythemateux «tumidus». Bull Soc Fr Derm Syph 1930;37:1291-1292.
2. Remy-Leroux V., Leonard F., Lambert D., et al. Comparison of histopathologic-clinical characteristics of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus: Multicenter study of 46 cases. J Am Acad Dermatol 2008;58:217-223.
3. Dekle C., Mannes K., Davis L., Sanguenza O. Lupus tumidus. J Am Acad Dermatol 1999;41:250-253.
4. Kuhn A., Sonntag M., Ruzicka Th., et al. Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus: Review of 80 patients. J Am Acad Dermatol 2003;48:901-908.

ОСОБЕННОСТИ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ УЧАСТКОВ КОЖИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

КОЧЕРГИН Н.Г., КОЧЕРГИН С.Н.

Characteristics of external therapy of raw skin areas in patients with atopic dermatitis

KOCHERGIN N.G., KOCHERGIN S.N.

Кафедра кожных болезней лечебного факультета Московской медицинской академии им И.М.Сеченова

При атопическом дерматите нарушение барьерной функции кожи имеет патогенетическое значение. Особую значимость это приобретает при проведении наружной терапии на чувствительных участках кожи – лице и шее. Описываются достоинства и преимущества 1%-ного пимекролимуса (крем Элидел) в наружной терапии атопического дерматита при поражении чувствительных участков кожи у детей и взрослых.

Ключевые слова: атопический дерматит, чувствительные участки кожи, крем Элидел.

The disturbance in the barrier function of skin has a pathogenetic significance at the atopic dermatitis. It has the peculiar importance at the application of external therapy of raw skin areas – at face and neck. Qualities and advantages of 1% pimecrolimus (Elidel cream) in external therapy of children and adults with affection of raw skin areas are described.

Key words: atopic dermatitis, raw skin areas, Elidel cream.

С самого начала появления термина «атопия» в начале 30-х годов прошлого столетия и до настоящего времени вокруг атопического дерматита (АД) нерешенные вопросы только накапливаются. Как правильно называть это заболевание — дерматит или экзема? Какая терапия более надежна — стероиды, иммуномодуляторы?

На рубеже 70–80-х годов прошлого столетия были сформулированы клинические диагностические критерии Д. Райка, которые сегодня уже стали признанным стандартом диагностики АД. И это при том, что фенотипические варианты самого заболевания представляются весьма гетерогенными: экзогенный, эндогенный, смешанный, abortивный, классический, распространенный, ограниченный, лихенифицированный, эритематозно-сквамозный, эксудативный и пр.

Негативные социальные аспекты АД трудно переоценить. По результатам одного европейского международного исследования по качеству жизни больных АД и их родственников (ISOLATE) с участием более 2000 пациентов оказалось, что в среднем каждый больной переживает в год 9,2 обострения с суммарной продолжительностью в 136,2 дней [1]. У каждого шестого взрослого пациента АД является препятствием на пути развития его карьеры, а каждый десятый подвергается дискриминации на своем рабочем месте. Поражение кожи видимых участков — лица и шеи — имеет место у 70% больных. От 50% до 70% пациентов и их родственников постоянно находятся в состоянии ожидания очередного обострения, испытывая при этом фобию

в отношении наружных стероидов. Более половины участвовавших в исследовании больных ущемлены в своих занятиях спортом, в повседневной деятельности и досуге; а у трети пациентов страдает сексуальная жизнь по причине этого кожного заболевания. Как ни парадоксально, однако больные при этом обращаются за медицинской помощью и начинают лечение в среднем спустя лишь 7 дней после начала очередного обострения. Наконец, по данным американских дерматологов [2] на все лечебно-диагностические и другие мероприятия и проблемы, связанные с АД, в США в среднем расходуется около 2 млрд долларов в год.

По мнению 75% больных с АД и их родственников значительного улучшения их качества жизни можно добиться путем установления эффективного контроля над заболеванием, а 68% из них предпочитают, чтобы этот контроль был установлен с помощью нестероидных наружных средств.

Согласно критериям доказательной медицины сегодня высоким уровнем доказанной в многочисленных контролируемых клинических исследованиях эффективностью обладают (в хронологической последовательности доказанности) лишь наружные кортикостероиды (НКС), фототерапия, циклоспорин А, пимекролимус и школа «атопика».

При высокой противовоспалительной активности наружных стероидов они, как известно, не свободны от нежелательных побочных действий. Среди всех таких действий на первое место можно поставить, пожалуй, атрофогенный эффект, что в разное время было показано во многих исследованиях [3]. Даже самое минимальное атрофогенное действие НКС неминуемо приводит к снижению барьерной функции кожи, что сказывается в первую очередь в увеличении

Элидел – препарат первой линии при лечении atopического дерматита на чувствительных участках тела у детей и взрослых:¹



- негормональный препарат, сравнимый по эффективности с современными ТГКС²
- разрешен у детей с 3-х месячного возраста³
- рекомендован ведущими педиатрами, дерматологами и аллергологами¹

ЭЛИДЕЛ/ELIDEL КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА Пимекролимус. Крем 1% (10 мг/1 г) в тубах 15, 30 и 100 мг.

ПОКАЗАНИЯ Атопический дерматит (экзема) (АД). Препарат показан для кратковременного лечения обострений atopического дерматита и длительного контроля признаков и симптомов atopического дерматита (экземы) у детей младшего возраста (от 3 до 23 месяцев), детей в возрасте от 2 до 11 лет, подростков в возрасте от 12 до 17 лет и взрослых.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ 1% крем Элидел наносит тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза в сутки до тех пор, пока сохраняются признаки/симптомы заболевания. Крем можно наносить на любые участки кожи, включая кожу лица, головы, шеи, а также на области опрелостей. Для долгосрочного контроля atopического дерматита (экземы) с целью предотвращения развития обострения заболевания применение препарата следует начинать при появлении первых его признаков. При сохранении выраженности симптомов через 6 недель применения препарата необходимо провести повторное обследование пациента для подтверждения диагноза atopического дерматита. После прекращения лечения препаратом его применение следует возобновить сразу же при появлении первых симптомов рецидива с целью предотвратить развитие обострения заболевания. Смягчающие средства можно наносить сразу же после применения 1% крема Элидел. Однако, после принятия ванны/душа смягчающие средства следует применять до Элидела. Поскольку степень системной абсорбции активного вещества крайне мала, не существует каких-либо ограничений по общей суточной дозе препарата, площади обрабатываемой поверхности кожи или длительности лечения не существует.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Повышенная чувствительность к пимекролимусу или любому другому компоненту препарата.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ Данные по безопасности длительного применения 1% крема Элидел отсутствуют. При лечении кремом Элидел в редких случаях отмечалось развитие злокачественных новообразований (например, кожных опухолей и лимфом). Причинно-следственная связь между данными неблагоприятными явлениями и применением препарата не установлена. 1% крем Элидел не следует наносить на участки кожи, пораженные острой вирусной инфекцией, с возможным озлокачествлением или диспластическими изменениями, при тяжелых формах воспаления кожи или при нарушении целостности кожных покровов. Не рекомендуется применять препарат при синдроме Нетертона или у пациентов с ослабленной иммунной системой. Следует соблюдать осторожность при развитии лимфаденопатии; необходимо установить этиологию данного состояния, отменить лечение препаратом и обеспечить наблюдение за пациентами. В случае бактериального или грибкового поражения кожи следует проводить соответствующее лечение. Если признаки инфекции сохраняются, применение 1% крема Элидел следует прекратить до достижения адекватного контроля инфекционного процесса. При применении Элидела в месте нанесения крема возможны незначительные и преходящие ощущения тепла и/или жжения. При попадании Элидела в глаза, на слизистые оболочки (ротовой или носовой полости) следует немедленно удалить крем и промыть глаза и слизистые проточной водой. При значительной выраженности этих реакций пациенты должны проконсультироваться с врачом. Во время применения 1% крема Элидел следует избегать или свести к минимуму воздействие солнечных лучей и искусственной инсоляции. Следует соблюдать осторожность при назначении 1% крема Элидел при беременности и в период грудного вскармливания. Кормящие женщины не должны наносить 1% крем Элидел на область молочных желез.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ Потенциальные взаимодействия 1% крема Элидел с другими лекарственными препаратами не изучались. Учитывая минимальную степень системной абсорбции активного вещества, лекарственные взаимодействия крема Элидел с препаратами для системного применения маловероятны. Принимая во внимание фармакодинамические свойства 1% крема Элидел и минимальную степень системной абсорбции, влияние препарата на иммунный ответ при вакцинации маловероятно. Поскольку нанесение 1% крема Элидел в области введения вакцины не изучалось, не рекомендуется применение препарата в области вакцинации до тех пор, пока сохраняются местные проявления поствакцинальной реакции.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ *Очень часто:* жжение в месте нанесения крема. *Часто:* местные реакции (раздражение, зуд и покраснение кожи), кожные инфекции (фолликулит). *Иногда:* импетиго; ухудшение течения заболевания; простой герпес; дерматит, обусловленный вирусом простого герпеса (герпетическая экзема); контактный дерматит; изменение цвета кожи (гипопигментация, гиперпигментация), злокачественные новообразования, включая лимфому и рак кожи (причинно-следственная связь между данными неблагоприятными явлениями и применением препарата не установлена). *Очень редко:* анафилактические реакции.

ПРИМЕЧАНИЕ ДЛЯ ВРАЧА Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

НОВАТИС ФАРМА ГМБХ, ГЕРМАНИЯ

1. Информационный Союз педиатров России. Заключение Экспертного совета по наружной терапии atopического дерматита. Педиатрическая фармакология. 2008, Т. 5, №1, Стр. 84-86.

2. Петрова Г.А., Шияво И.Л., Зоркина М.В. и др. Прижизненный ОНТ-мониторинг морфологических изменений кожи как контроль эффективности лечения дерматозов. Клиническая дерматология и венерология. 2008, №1, Стр. 36-40.

3. Инструкция по применению препарата

во много раз трансэпидермальной потери воды [4], что, в свою очередь приводит к развитию и усугублению ксероза кожи атопиков.

Последнее время в дерматологической научной литературе немало трудов посвящено барьерной функции кожи. Наряду с дермо-эпидермальным соединением большое значение в ее выполнении придается роговому слою эпидермиса. Именно роговой слой, являясь тонкой гранью (толщина его не превышает 15 мкм), разделяющей организм от внешнего мира, (механически) защищает кожу и весь организм от нежелательных воздействий и в то же время осуществляет избирательную проницаемость для воды, газов и различных веществ.

Выполняя непосредственно барьерную функцию, роговой слой регулирует потоотделение и трансэпидермальную потерю воды, является основным препятствием для проникновения химических веществ и микроорганизмов, в том числе в первую очередь и антигенных структур.

С этой точки зрения при лечении АД наружными стероидами может возникать некий порочный круг. Как известно, уже имеющийся у атопиков генетический (на хромосоме 1q21) дефект барьерной функции кожи способствует повышению антигенной инвазии в кожу с последующим развитием аллергического воспаления. Применение НКС наряду с достижением противовоспалительного действия приводит к атрофогенному, пусть и минимальному, эффекту; и этот дефект барьерной функции кожи усугубляет генетический.

Это становится особенно актуальным, когда аллергическое воспаление развивается на таких видимых и чувствительных участках кожи, как лицо и шея, и, в первую очередь, у маленьких детей. Применение даже слабых наружных стероидов на таких местах крайне нежелательно. Поэтому так важно иметь альтернативные подходы к лечению больных с АД при поражении чувствительных участков кожи. Таковую альтернативу представляет наружный ингибитор кальциневрина, обладающий иммуотропным противовоспалительным действием, пимекролимус (Элидел).

Метааналитическая оценка результатов исследований, посвященных пимекролимусу, представляемых на европейских конгрессах дерматологов, обнаруживает всю широту и глубину этих исследований [5]. В одном таком исследовании под наблюдением разных авторов находилось 2039 больных атопическим дерматитом от младенческого возраста до взрослых, страдающих как легкими, так и тяжелыми формами заболевания. Изучались эффективность и безопасность Элидела, качество жизни больных, вошедших в исследование, кратковременное и продолжительное применение препарата как при обычном нанесении, так и под окклюзию и другие параметры.

В итоге этого метаанализа можно сделать основное заключение, что при раннем применении с момента появления первых симптомов очередного обострения у всех категорий больных АД 1%-ный пимекролимус является единственным не относящимся к кортикос-

тероидам кремом с клинически доказанной способностью купировать течение обострений и улучшать долгосрочный контроль заболевания.

Анализ современной литературы показывает, что Элидел хорошо переносится взрослыми, детьми и младенцами с 3-х месячного возраста даже при аппликациях на чувствительные области лица и шеи [6]. Он не влияет на структуру кожи и, в отличие от кортикостероидов, не вызывает ее атрофии. Благодаря кожно-селективным свойствам концентрация пимекролимуса в крови очень низка даже при нанесении его на значительную площадь поверхности тела. Крем Элидел обладает благоприятным профилем безопасности: во всех исследованиях не было зарегистрировано системных побочных эффектов у больных, леченных в течение 1 года. Элидел, однако, не следует наносить на участки кожи с герпетическими высыпаниями, так как это может быть связано с небольшим повышением риска развития герпетиформной экземы. При использовании этого препарата следует принимать адекватные меры защиты от ультрафиолетовых лучей, обладающих, как известно, иммуносупрессивным действием. Таковы основные выводы и рекомендации по ранее проведенным исследованиям эффективности крема Элидел.

В США 1%-ный пимекролимус зарегистрирован в конце 2001 года [7]. Он показан как для кратковременного, так и длительного применения у больных старше 2 лет при АД со слабой и средней степенью тяжести кожного воспаления. К настоящему времени в клинических испытаниях этого препарата участвовало более 25 000 больных, а более 12,8 млн пациентов применяли его и в обычной клинической практике. На основании этого большого клинического материала крем Элидел зарекомендовал себя как хорошо переносимый даже на участках чувствительной кожи как в клиническом испытании, так и в ежедневной практике. Он хорошо переносится и обладает высокой степенью безопасности, без признаков системных побочных эффектов при наблюдении на протяжении более года. При клинических испытаниях частота кожной бактериальной или грибковой инфекции у больных, получавших Элидел, является сопоставимой с таковой при обычных видах терапии. Крем Элидел обнаруживает свою способность к противозудному эффекту и подавлению эритемы с первых дней применения. Даже в возрастных группах от трех месяцев он способен сдерживать развивающиеся симптомы воспаления, если применяется в самом начале обострения.

Еще в одном многоцентровом исследовании эффективности и безопасности крема Элидел под длительным наблюдением находилось 713 больных атопическим дерматитом в возрасте от 2 до 17 лет со средней степенью тяжести заболевания [8]. По сравнению с контрольной группой стандартных методов терапии в группе Элидела в целом констатирована в два раза большая эффективность и сопоставимая с контролем безопасность. Основным результатом исследования сводится к тому, что Элидел эффективно контролирует

развитие воспаления при АД у большей части больных, в значительной степени уменьшая или полностью отменяя потребность в кортикостероидах. По сравнению с контролем Элидел в большей степени обеспечивал поддерживающий эффект на протяжении 12 месяцев.

Отдельный интерес представляют исследования последних лет, посвященные изучению сравнительной эффективности 1%-ного пимекролимуса при использовании его на различных участках кожи у взрослых и детей [9]. Если в целом по сводной группе динамика нарастающей числа больных atopическим дерматитом с хорошим терапевтическим ответом на крем Элидел при нанесении его на все очаги поражения на протяжении полугода составила от 44,4% до 65,7%, то на коже только лица эта динамика была более выраженной — от 57,2% до 75,0%.

При наблюдении за 117 младенцами с atopическим дерматитом, получавших лечение кремом Элидел, установлена аналогичная тенденция [10]. В течение шести месяцев хороший терапевтический ответ на коже всей поверхности тела наблюдался у 59,1%–69,6% больных. Отдельно на коже лица эта доля больных с хорошим результатом была значительно выше: 72,8%–81,1%.

Наконец, в большой группе взрослых больных atopическим дерматитом (947 пациентов) эти различия оказались еще более значимыми [10]. Прогрессирующее улучшение клинических показателей за 6 месяцев применения Элидела на всей поверхности тела составило лишь от 31,1% до 47,1%, в то время как на коже лица такое улучшение нарастало от 54,7% до 72,9%. Все это убедительно демонстрирует заметно большую эффективность 1%-ного пимекролимуса при локализации atopического дерматита именно на лице и шее.

Дополнительным убедительным доказательством более высокой эффективности пимекролимуса при АД на чувствительных участках кожи лица и шеи по сравнению с остальными участками тела могут служить результаты сравнительной оценки «стоимостной эффективности» Элидела у детей с atopическим дерматитом [11]. Оказалось, что для достижения и поддержания одинакового клинического улучшения финансовые затраты на терапию очагов поражения на лице и шее были в шесть раз меньше по сравнению с очагами на других участках тела.

На основании длительного изучения и применения крема Элидел при atopическом дерматите Европейская комиссия по Элиделу сформулировала в 2006 году ключевые позиции по этому вопросу. Основным показанием для Элидела является легкой и средней степени тяжести АД. Главной локализацией для применения Элидела является кожа лица и шеи. Пимекролимус может применяться в виде интермиттирующей курсовой терапии.

Не остались в стороне и отечественные специалисты [12]. В ноябре 2007 года состоялось рабочее совещание Экспертного совета по вопросам определения роли и места препарата Элидел в наружной терапии atopического дерматита. В состав Совета вошли ведущие российские дерматологи, педиатры, аллергологи и иммунологи. В заключении совещания было конста-

тировано, что в процессе терапии необходимо учитывать анатомофизиологические особенности строения кожи детей, а именно нежный и рыхлый эпидермис, тонкая базальная мембрана, морфологическая неполноценность эластических и коллагеновых волокон, богатая васкуляризация и состояние физиологической дилатации и повышенной проницаемости сосудов, высокая резорбционная способность жирорастворимых веществ, особенно на чувствительных участках кожи, которая еще больше увеличивается при воспалительных процессах. Вышеперечисленные анатомофизиологические особенности различных участков кожи детей, в том числе чувствительных приводят к быстрому всасыванию лекарственных средств, применяемых для наружной терапии, и, следовательно, диктуют необходимость использования современных, высокоэффективных и безопасных препаратов.

У значительного количества пациентов atopический дерматит проявляется на чувствительных областях кожи. Взрослые и дети страдают от частых обострений и нуждаются в альтернативной наружной кортикостероидной терапии. Особенно это актуально при лечении младенцев с очень нежной и чувствительной кожей.

Терапия наружными ингибиторами кальциневрина не сопровождается повышением риска атрофии кожи, поэтому препараты данной группы с успехом показаны для лечения atopического дерматита на чувствительных участках кожи. Многочисленными международными и отечественными исследованиями доказано, что применение пимекролимуса на чувствительных участках кожи безопасно и эффективно уменьшает тяжесть симптомов atopического дерматита у детей и взрослых.

Таким образом, Элидел является препаратом первой линии при лечении АД легкой и средней степени тяжести с локализацией преимущественно на чувствительных участках кожи у детей и взрослых. Кроме этих участков дополнительно возможно одновременное применение наружных кортикостероидов на других частях тела (не более 20% площади поверхности тела у детей). В случае тяжелого течения АД лечение надо начинать с применения наружных кортикостероидов.

Литература.

- Zuberbier A. et al. *J.All.Clin.Immunol.* 2006. V.7, P.45-50.
- Schachner L.A. What's new in atopical dermatitis. Abstracts of 9th Congress of ESPD, 2008, P.4.
- Sheu HM et al. *Br J Dermatol* 1997;136:884–90
- Cork MJ et al. Poster presented at AAD 2006, San Francisco, USA
- De Prost Y., Wahn U. // *JEADV* – 2001. – Vol.15(Suppl.2) – P.110.
- Boguniewicz A., Eichenfield L. et al. // *JEADV* – 2001. – Vol.15(Suppl.2) – P.110.
- Eichenfield L. Elidel in clinical practice: 9-months experience in USA. *JEADV*, 2002, V.16, Supp. 2, P.203.
- Wahn U., Bos J.D., Goodfield M et al. // *Pediatrics.* – 2002/ - Vol.110. - N.1. - P.1-8.
- Simon D. et al. *Dermatology* 2006;V.213, P.313–318
- Lubbe J. et al. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2006; V.7 (2), P.121–131
- Holmes M.W. et al. Cost-effectiveness of pimecrolimus cream in pediatric AD. Abstracts of 9th Congress of ESPD, 2008, P.50.
- Педиатрическая фармакология. 2007, №6, С.9-12..

Поступила в редакцию 30.05.2008

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ КОЖИ

АКИМОВ В.Г.

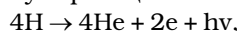
Biological effects of ultraviolet skin irradiation

AKIMOV V.G.

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

Интерес к воздействию солнечного света и его наиболее биологически активной части — ультрафиолета — обусловлен тем, что в дерматологии широко применяются методы лечения, основанные на облучении кожи пациентов лучами этого спектра. Лучи с длиной волны от 290 до 400 нм, помимо лечебного эффекта, оказывают различное воздействие на организм, что следует учитывать при назначении такой терапии.

Солнечный свет — неотъемлемая и необходимая часть внешнего мира, окружающего нас на протяжении всей жизни. Кроме видимого света человек подвергается воздействию высокоэнергетического излучения Солнца, которое возникает в процессе термоядерной реакции путем слияния ядер атомов водорода с образованием атомов гелия, электронов и выделением кванта световой энергии. В общем виде это соответствует реакции:



где $h\nu$ — квант световой энергии, называемый также фотоном.

Спектр солнечного облучения очень широк. По обе стороны видимой части, лежащей в диапазоне от 400 до 700 нм, расположены и невидимые части спектра — жесткое космическое и ультрафиолетовое излучение, с одной стороны, инфракрасное и радиоволны — с другой.

В поглощении лучей коротковолнового спектра принимают участие озон и все газы атмосферы, поэтому на Землю попадают лучи так называемого экологического ультрафиолета — от 290 до 400 нм, которые в зависимости от биологического действия на организм делятся на 3 участка:

UVA — от 320 до 400 нм;

UVB — от 290 до 320 нм;

UVC — от 200 до 280 нм.

Облучение солнечным светом, его ультрафиолетовой и инфракрасной частью, вызывает как положительные, так и нежелательные для организма последствия: эритему, синтез витамина D_3 , фотопериодизм, фотостарение кожи, подавление иммуни-

тета, развитие онкологических заболеваний кожи и катаракту.

Под действием солнечных лучей в коже происходит трансформация 7-дегидрохолестерола в холекальциферол (витамин D_3), поэтому недостаточная естественная инсоляция ведет у детей к рахиту. Облучение УФ-светом спектра от 290 до 300 нм детей с рахитом или кормящих грудью матерей сопровождается повышением содержания витамина D_3 как в сыворотке крови детей, так и в грудном молоке. Видимый свет или УФ-свет в спектре 320—400 нм такого действия не оказывает. Период, когда солнечное излучение способно обеспечить образование витамина D_3 в коже, для жителей зоны около 55° северной широты (Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Томск, Екатеринбург) составляет всего 4 мес. в году: с середины апреля до середины августа. В зоне 60° и севернее (Санкт-Петербург, Архангельск, Сыктывкар) — около 3 мес. и менее: с мая по июль [1].

Эффект солнечного облучения в значительной степени обусловлен поглощением физической энергии квантов тканями организма, где эта энергия превращается в тепловую или химическую. Энергия, которой обладают кванты, обратно пропорциональна длине световой волны: чем она короче, тем сильнее биологический эффект. Так как УФВ-излучение способно проникать лишь в самые верхние слои кожи, именно там происходят первичные фотохимические реакции. Их следствием является как местный ответ в виде утолщения рогового слоя, эритемы, отека, пигментации кожи, так и общие — подавление иммунитета, канцерогенез и др.

Способность химического вещества поглощать свет зависит от его молекулярного строения. Таки ми молекулами-хромофорами могут быть различные вещества эндогенного (порфирины, флавины и др.) или экзогенного (многие лекарства и косметические средства) происхождения. Основными хромофорами в ДНК являются азотистые основания нуклеотидов, особенно пиримидиновых компонентов, серосодержащие аминокислоты (триптофан, цистин, цистеин).

Адсорбируя квант ультрафиолета или видимого света, один электрон фотосенсибилизатора перехо-

дит на более высокую орбиту, что переводит молекулу в высокоэнергетическое состояние, превращая ее в свободный радикал. В результате поглощения кванта света возбужденная молекула приобретает избыточную электронную и колебательную энергию, а также новые химические свойства, которых не было у невозбужденных молекул. Возбужденные молекулы становятся сильными окислительными агентами, способными принимать атомы водорода или электроны от других молекул. Отдав энергию молекулярному кислороду, молекула возвращается в исходное состояние, но зато кислород переходит в возбужденное состояние, способность которого окислять липиды и другие биомолекулы примерно в 1500 раз выше, чем у обычного кислорода. Несмотря на разнообразные механизмы ответной реакции различных биологических структур на УФ-облучение, в основе фотоповреждений лежат фотосенсибилизированные реакции, сопровождающиеся генерацией свободных форм кислорода. В неполярной среде, каковой в клетке является только мембрана, кислород растворяется в 7—8 раз лучше, чем в полярной. Это делает липиды клеточных мембран наиболее чувствительными к патогенному воздействию свободных радикалов. На долю кислородзависимых повреждений мембран, связанных с перекисным фотоокислением липидов, приходится 90% повреждений, а на долю прямых фотохимических реакций белков — не более 10%.

Облучение кожи больных различными дерматозами лучами в спектре 280—320 нм без фотосенсибилизатора или в спектре 320—400 нм с фотосенсибилизатором сопровождается повышением всех показателей перекисного окисления липидов, степень которого коррелирует с количеством и длительностью облучений. Увеличивается содержание гидроперекисей липидов, малонового диальдегида, снижается антиокислительная активность липидов сыворотки крови [2, 3]. Исследование фракций фосфолипидов мембран эритроцитов больных в процессе УФ-облучения выявляет снижение процентного содержания легкоокисляющихся (за счет большего содержания ненасыщенных жирных кислот) фракций и повышение содержания трудноокисляющихся [2].

Наибольшее повреждающее действие оказывают лучи УФВ спектра, но на клеточном уровне различные хромофоры способны адсорбировать также энергию УФА и генерировать свободные радикалы, повреждающие мембранные липиды и белки, вызывающие деструкцию ДНК. В этом случае повреждение биологически важных макромолекул происходит не за счет прямого поглощения ими квантов света, а в результате фотодинамического действия веществ, усиливающих повреждающий эффект излучения. Малые дозы УФА, равные 1—2 МЭД (минимальная эритемная доза), или даже субэритемные дозы также способны образовывать пиримидино-

вые димеры и вызывать повреждения ДНК, что приводит к мутации клетки [4].

Таким образом, большинство фотоповреждений у человека связано с лучами спектра УФВ. В отличие от них лучи УФА спектра не вызывают солнечных ожогов, однако обладают кумулятивным свойством, что приводит к изменениям, сходным с таковыми при действии УФВ, включая гиперемии кожи и наличие фотодискератотических клеток (признак повреждения ДНК), уменьшение количества клеток Лангерганса, а также изменения их морфологии и функционального состояния [5].

Фотостарение кожи

Старение кожи является частью общего биологического закона и определяется как физиологическими процессами, так и физическими, в том числе актиническим воздействием. Поэтому в коже, непосредственно подверженной действию солнечного света, раньше, чем в других органах, обнаруживаются регрессивные изменения. Признаки старения — потеря тургора и эластичности кожи, возникновение морщин — появляются на открытых участках кожи, причем раньше у сельских жителей, работа которых связана с длительным пребыванием в поле, чем у горожан. Длина волны, степень экспозиции, тип кожи оказывают существенное влияние на конечный результат — дегенеративные изменения в соединительной ткани и старение кожи. Она теряет эластичность, становится сухой, легкоранимой. Через истонченный эпидермис просвечивают капилляры, грубеет кожный рисунок, появляются глубокие морщины.

За фотостарение кожи ответственны практически только лучи спектра УФВ. Лучи спектра УФА (320—400 нм) также могут вызывать аналогичные изменения кожи, но их доза должна быть в 1000 раз больше.

В гистологической картине изменений актинического характера преобладают дегенеративные процессы. Эластические волокна выглядят хаотично переплетенными, набухшими. Коллагеновые волокна становятся более редкими, отмечается их фрагментарность. В участке кожи, подвергнувшись хроническому солнечному облучению, содержится на 20% меньше коллагена, чем в коже закрытых участков. В средних слоях дермы встречаются сгруппированные клетки и аморфные массы, окрашивающиеся так же, как и эластические волокна. Характерны акантоз и дисплазия кератиноцитов, которые считают предшественниками пролиферативных процессов. Хотя количество меланоцитов с возрастом уменьшается, на коже открытых участков наблюдаются очаги локальной пигментации в виде актинического лентигио и даже меланоза Дюбрейля. Эти изменения встречаются только на экспонированных участках и отсутствуют на постоянно защищенной одеждой коже даже у очень пожилых

людей. Воспалительный инфильтрат в облученной коже содержит макрофаги и тучные клетки, являющиеся резервуаром протеиназ — коллагеназы и эластазы, способные модифицировать внеклеточный матрикс поврежденной кожи. Образовавшиеся под действием УФ-излучения сшивки коллагена делают его более доступным для протеолитических ферментов [6]. Перекрестное связывание коллагеновых волокон ведет к снижению упругости кожи и образованию морщин. Таким образом, фотостарение кожи зависит не от возраста человека, а от суммарной дозы облучения и степени защиты: светлая кожа блондинов более уязвима, чем кожа смуглых брюнетов.

Влияние УФ-облучения на нейроэндокринную и иммунную системы

Недостаток солнечного света в зимний период сказывается на состоянии нейроэндокринной системы, вплоть до развития депрессивных состояний и сезонных обострений маниакально-депрессивных психозов. В темноте усиливается синтез меланотонина и тормозится образование серотонина — биологически активных субстанций с функциями гормонов, регулирующих процессы сна, бодрствования и другие процессы. Увеличение содержания меланотонина снижает продукцию гормонов надпочечников и щитовидной железы.

При недостатке серотонина наблюдаются колебания настроения, депрессии, повышается состояние тревоги, усиливается ощущение голода. У животных, как и у человека, наблюдается регуляция суточных и годовых циклов жизни под влиянием видимого света и темноты — фотопериодизм. У человека и млекопитающих фотопериодическим рецептором являются глаза, у некоторых птиц — гипоталамус, у рыб — эпифиз, у насекомых — мозг. Повышение уровня серотонина у человека, вызванное УФ-облучением, повышает настроение и работоспособность. В связи с этим делаются попытки применения фототерапии для лечения больных с маниакально-депрессивным синдромом, протекающим с периодическими обострениями.

Снижение иммунной защиты способствует развитию злокачественных процессов. Эксперименты на голых мышках показали, что УФ-облучение тормозит гиперчувствительность замедленного типа. При этом иммуносупрессия, вызванная УФ-облучением, распространяется не только на облученное место, но и на остальные участки кожи, т. е. демонстрирует общий эффект облучения на весь организм. УФА и УФВ способны вызывать морфологические и биохимические изменения в отростчатых клетках, особенно в клетках Лангерганса, модифицируя их функциональное состояние: подвижность, мембранную адгезию и др. [7]. В отличие от УФВ лучи спектра УФА в дозе 20 Дж/см² не тормозят гиперчувствительность замедленного типа, но при увели-

чении дозы до 60 Дж/см², что соответствует дневной дозе в некоторых районах Франции в летнее время, гиперчувствительность тормозится [8]. На добровольцах показано, что под влиянием УФА уменьшается количество Т-киллеров, что снижает защиту организма от образующихся раковых клеток. Полагают, что механизмы иммунной перестройки под влиянием УФА-излучения связаны с генерацией синглетного кислорода и свободных радикалов, а также с *транс-цис* — изомеризацией уроганиновой кислоты в эпидермисе [9]. Другими факторами являются функциональные изменения клеток Лангерганса, увеличение количества Т-супрессоров, усиливающих апоптоз клеток Лангерганса, индукция иммуносупрессивного цитокина интерлейкина-10, дефект в механизме ДНК-репарации (дефицит фермента УФ-эндонуклеазы). Иммуносупрессивный ответ на УФ-облучение облегчается в случае возникновения различных функциональных нарушений в коже, что может привести к возникновению злокачественных опухолей. Многократная ПУВА-терапия вызывает хроническую иммуносупрессию, что проявляется экспрессией гамма-интерферона, снижением адгезии кератиноцитами молекулы ICAM-1 и рецепторов к IgE в отростчатых клетках эпидермиса. Активация гена AP 2 под влиянием УФ-облучения способствует развитию различных иммунозависимых фотодерматозов, что связано с продукцией церамидов, содержащихся в межклеточном цементе рогового слоя [10]. ПУВА-терапия снижает в крови относительное количество CD3+ и В-клеток [11]. Узкополосная средневолновая УФ-терапия с длиной волны 311 нм уменьшает экспрессию маркера пролиферации Ki-67 в 2 раза [12].

Фотоканцерогенез

Роль УФВ в развитии базально-клеточного и плоскоклеточного рака доказана и не вызывает сомнений. Менее изучены вопросы, связанные с влиянием УФА на генерацию злокачественных опухолей кожи.

Установлено, что на клеточном уровне различные хромофоры способны адсорбировать энергию УФА, генерировать свободные радикалы, повреждающие мембранные липиды [8] и белки, вызывать деструкцию ДНК [13]. Конечной стадией УФА-излучения является мутация клетки. Лучи спектра УФА даже в малых субэритемных дозах или 1—2 МЭД способны вызывать повреждения ДНК, что проявляется образованием пиримидиновых димеров, ожоговых клеток, индукцией p53, экспрессией ферритина в базальных и более поверхностных слоях эпидермиса и внеклеточной субстанции дермы. Это ведет к развитию злокачественных процессов после облучения только лучами спектра УФА, что было доказано в эксперименте на животных. Комбинация УФА- и УФВ-облучения оказывает синергическое действие [14], усиливающее канцерогенез.

Между многократно повторяющимися облучениями кожи и возникновением на ней злокачественных опухолей кожи проходит много времени, поэтому трудно дать однозначный ответ о спектре лучей, ответственных за развитие меланомы или рака кожи. Злокачественная меланома является очень актуальной проблемой в развитых странах, составляя 3% от злокачественных опухолей кожи, а смертность — 1% от всех смертей, вызванных злокачественными опухолями. Эпидемиологические исследования также не дали ответа о длине волны солнечного излучения, ответственного за возникновение меланомы. Однако опыты на *Xiphophorus* (вид рыб, чрезвычайно чувствительных к развитию меланомы) показали более значимую роль УФА в развитии меланомы чем УФВ [15]. Двадцатипятилетние когортные наблюдения за 1380 пациентами, получавшими ПУВА-терапию, позволили выявить у 30 из них меланомы, причем частота возникновения опухолей зависит от давности начала лечения и суммарного количества полученных процедур [16]. С 1975 по 2001 г. у этих же пациентов помимо меланомы, выявлено 2147 случаев плоскоклеточного рака, 1400 случаев базально-клеточного рака, более 800 случаев кератоакантом и болезни Боуэна. Менее 100 сеансов ПУВА-терапии за пятилетний период наблюдений не повышают риск развития опухолей кожи, но при возрастании количества сеансов до 500 частота возникновения базально-клеточного рака увеличивается в 2,25 раза, а плоскоклеточного рака — в 5,47 раза [17].

Таким образом, в связи с многогранным биологическим действием УФ-облучения на кожу и целостный организм очевидна необходимость осторожно и оправданного назначения фототерапии с учетом ее положительных и отрицательных эффектов.

Литература

1. Панюшин С. Фотохимические процессы образования витамина D₃: влияние УФ-фильтров. *Косметика и медицина* 2003; 6: 12—21.
2. Олисова М. О. Селективная фототерапия больных псориазом с учетом состояния липидного обмена и морфологических показателей кожи. Автореф. дис.... канд. мед. наук. 1985; 15.
3. Арифов С. С. Совершенствование терапии больных красным волосным лишаем Девержи с учетом состояния перекисного окисления липидов. Автореф. дис.... канд. мед. наук 1990; 16.
4. Applegate L. A., Scaletta C., Fourtanier A. et al. Expression of DNA damage and stress proteins by UVA irradiation of human skin in vivo. *Eur J Dermatol* 1997; 7: 215 — 219.
5. Czernielewski J. M., Masouye I, Pisani A. Effects of chronic sun exposure on human Langerhans cell densities. *Photodermatology* 1999; 5: 116 — 120.
6. Seit S., Moyal D., Richard S. et al. Effects of repeated suberythemal doses of UVA in human skin. In: *Protection of the Skin against Ultraviolet Radiations*. John Libbey Eurotext 1998; Paris: 47 — 58.
7. Ashwoth J., Kahan M. C., Breathnach L. PUVA therapy decrease HLA-DR, CD1a+ Langerhans cells and epidermal cell antigen-presenting capacity in human skin, but flow cytometrically-sorted residual HLA-DR + CD1a+ Langerhans cells exhibit normal alloantigen presenting function. *Br J Dermatol* 1989; 120: 329 — 339.
8. Rougier A. Are UVA rays dangerous? In: *Protection of the Skin against Ultraviolet Radiations*. John Libbey Eurotext 1998; Paris: 1 — 9.
9. Harriot-Smith T. G., Halliday W. J. Suppression of contact hypersensitivity by short term ultraviolet radiation. II. The role of urocanic acid. *Clin Exp Immunol* 1988; 72: 174 — 177.
10. Krutmann J. Ultraviolet A irradiation—induced immunomodulation: molecular and photobiological mechanisms. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 200 — 202.
11. Жилова М. Б. Изучение состояния гистоновых белков у больных тяжелыми формами псориаза и разработка метода лечения с использованием системного ретиноида ацитретина. Автореф. дис.... канд. мед. наук, 2000; 18.
12. Бутарева М. М. Узкополосное средневолновое ультрафиолетовое излучение с длиной волны 311 нм в терапии больных псориазом с учетом изменения пролиферативной активности клеточных элементов кожи. Автореф. дис.... канд. мед. наук 2006; 25.
13. Sutherland B. M., Hacham H., Gange R. W. et al., Pyrimidins dimers formations by UVA radiation: Implication for photoreaction. In *Biological Response to Ultraviolet A radiation*. F. Urbach ed., Valdenmar Publishing Company 1992; 47-58.
14. Van der Leun J. C. Interactions of UVA and UVB in photodermatology: what was photoaugmentation? In *Biological Response to Ultraviolet A radiation*. F. Urbach ed., Valdenmar Publishing Company 1992; 309 — 316.
15. Setlow R. B., Crist E., Thompson K. et al., Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993 v. 90, P. 6666 — 6670.
16. Stern R. S. The risk of melanoma in association with long-term exposure to Puva. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 755 — 761.
17. Nijsten T. E. C., Stern R. S. The increased Risk of Skin Cancer Is Persistent After Discontinuation of Psoralen + Ultraviolet A: A Cohort Study. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 252 — 258.

Поступила в редакцию 25.03.2008.

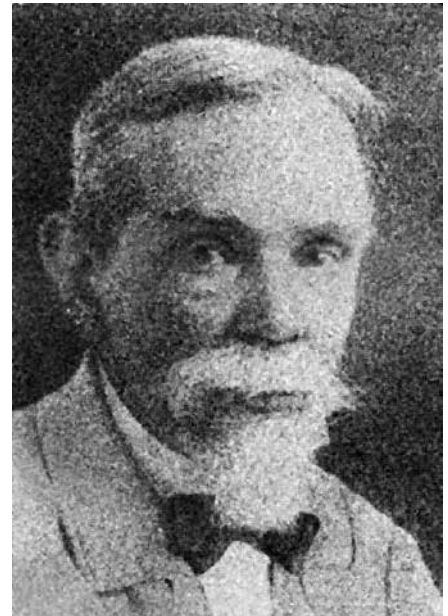
ПРОФЕССОР П. В. НИКОЛЬСКИЙ И ЕГО НАУЧНЫЙ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ МИРОВОЙ И ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

ЗАВЬЯЛОВ А. И., ОРКИН В. Ф.

The scientific contribution of Professor P.V.
Nikolsky to the development of native dermatology
and venereology
(to the 150th anniversary from the date his birth)

ZAVYALOVA A. I., ORKIN V. F.

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава»



Исполнилось 150 лет со дня рождения Петра Васильевича Никольского, одного из выдающихся отечественных дерматовенерологов, внесшего существенный вклад в развитие российской и мировой науки в области дерматологии и венерологии в конце XIX и первой половине XX столетий [1, 2].

П. В. Никольский родился 1 сентября 1858 г. в Усмани Тамбовской губернии в семье священника. После окончания тамбовской духовной семинарии в 1877 г. поступил на медицинский факультет Императорского Московского университета. После 1-го курса он в 1878 г. перевелся на медицинский факультет в университет св. Владимира (Киев), который окончил в декабре 1884 г., получив звание лекаря с отличием. В период учебы в университете проявил большой интерес к научно-исследовательской работе, активно участвуя в работе вновь организованного в 1881 г. научного клинического общества студентов-медиков в Киеве. В августе 1885 г. по предложению попечителя Киевского учебного округа П. В. Никольский как один из наиболее талантливых студентов, проявивших интерес к научно-исследовательской деятельности, был утвержден сверхштатным ординатором в клинике кожных и венерических болезней проф. М. И. Стуковенкова. После окончания трехгодичной ординатуры П. В. Никольский продолжает работать в клинике проф. М. И. Стуковенкова, ведя одновременно прием приходящих больных в дерматологическом кабинете лечебницы Красного Креста и Киевского благотворительного общества [3].

В 1891 г. П. В. Никольский успешно сдает экзамены на степень доктора медицины. Выдающиеся способности молодого ученого не могли остаться незамеченными, и в 1892 г. по представлению проф. М. И. Стуковенкова он избирается медицин-

ским факультетом в стипендиаты сроком на 3 года для приготовления к профессорскому званию, что позволило ему работать над своей докторской диссертацией на тему: «Материалы к учению о *rethphigus foliaceus Cazenavi*». После публичной защиты диссертации 1 ноября 1896 г. П. В. Никольский получил степень доктора медицины, был избран приват-доцентом кафедры кожных и венерических болезней университета св. Владимира и допущен к чтению лекций по курсу дерматологии и сифилидологии для студентов IV курса.

В период работы на кафедре под руководством М. И. Стуковенкова им были выполнены оригинальные работы по дерматологии, посвященные вопросам этиологии и патогенеза экземы, патоморфологическим изменениям при пузырчатке, мерам к ограничению распространения сифилиса и методам его лечения, вопросам санитарного просвещения, изучению истории развития отечественной дерматовенерологии. В своих публикациях по истории научной дерматосифилидологии П. В. Никольский с большой теплотой говорит об основоположниках отечественной дерматологии и венерологии А. Г. Полотебнове и М. И. Стуковенкове, отмечая их роль и заслуги, и показывает национальные достоинства и самобытность русской науки [4, 5].

П. В. Никольский в клинике, возглавляемой проф. М. И. Стуковенковым, сформировался как крупный ученый. Его имя приобрело широкую известность благодаря опубликованным научным трудам и в значительной степени активному участию в работе дермато-сифилидологических секций съездов врачей в память Н. И. Пирогова.

В конце 1899 г. П. В. Никольский по конкурсу был избран и с 1 января 1900 г. утвержден экстраординарным профессором, а с 1 октября 1903 г. — орди-

нарным профессором кафедры кожных и венерических болезней медицинского факультета Варшавского университета, располагавшейся на базе больницы св. Лазаря, где он проработал до 1915 г. Кафедра имела прекрасную материально-техническую базу и отличалась хорошо поставленным процессом преподавания дерматологии и венерологии.

В период работы в Варшавском университете П. В. Никольский выезжал в командировку за границу для ознакомления с работой лучших дерматологических клиник Германии, Франции и Швейцарии. Здесь он познакомился с такими крупнейшими дерматовенерологами Европы, как А. Фурнье, Ф. Аллопо, Л. Брок. В 1900 г. во время командировки Петр Васильевич принимал активное участие в работе международного дерматологического конгресса в Париже. Так, на одном из заседаний конгресса проф. Г. А. Данло (Н. А. Danlos) с целью демонстрации и клинического разбора представил больного с диагнозом герпетиформный дерматит Дюринга. Присутствующий на этом заседании П. В. Никольский опроверг этот диагноз, основываясь на наличии у пациента симптома отслойки рогового слоя эпидермиса, доказав, что больной страдает листовидной пузырчаткой, тем самым ученый получил всеобщее признание блестящего клинициста у зарубежных коллег [3, 6].

Уже в первый год работы на кафедре кожных и венерических болезней Варшавского университета П. В. Никольский по просьбе студентов издает курс читаемых им лекций в виде отдельной книги «Курс кожных и венерических болезней», пользовавшейся большой популярностью у будущих врачей. Стремясь восполнить имеющийся пробел не только в отечественной, но и в мировой дерматологической литературе, он написал и издал большое по объему руководство «Общая терапия болезней кожи», которое, вполне отвечая своему назначению, явилось первым и долгое время единственным трудом подобного рода. В нем Петр Васильевич уделяет большое внимание патогенезу кожных заболеваний и их связи с висцеральной патологией, методам диагностики и комплексного лечения. Указывает на взаимную связь органов между собой и корреляцию их деятельности, отстаивая позиции физиологического направления в медицине, основанного С. П. Боткин, И. М. Сеченовым, а в дальнейшем развитого И. П. Павловым.

В период работы в Варшавском университете П. В. Никольский летом неоднократно приезжал в Кисловодск, где изучал влияние углекислых ванн нарзана на сосудистую реакцию кожи и их значение в терапии хронических дерматозов. Он также работал над вопросом о действии солнечного света, морских купаний, углекислых ванн и других курортных факторов на организм здорового и больного, что позволило выработать показания и противопоказания к лечению дерматозов на курорте Анапы.

П. В. Никольский постоянно принимал участие в работе съездов Общества русских врачей в память Н. И. Пирогова. Так, на VI Пироговском съезде он выступил с докладом о случае тяжелого галопирующего сифилиса с продолжительной лихорадкой, одновременно сопровождавшейся папулезными высыпаниями вторичного периода сифилиса и бугорковыми сифилидами третичного периода. основополагающая мысль докладчика сводилась к тому, что «...тяжелые формы сифилиса обуславливаются известными неблагоприятными условиями в организме и по преимуществу в нервной системе». Это сообщение получило высокую оценку основоположника отечественной сифилидологии В. М. Тарновского.

Свидетельством признания, общего уважения и популярности ученого явился факт избрания его почетным председателем секции кожных и венерических болезней на V съезде русских врачей в память Н. И. Пирогова.

На следующем IX Пироговском съезде в 1904 г. П. В. Никольский выступал с конкретными предложениями по вопросу о борьбе с венерическими болезнями среди молодежи [7].

В связи с революционными событиями и последующей реакцией Варшавский университет с 1905-го по 1910 г. был закрыт и П. В. Никольский временно уезжает в Киев, где занимается подготовкой к изданию своей книги «Общая терапия болезней кожи» и продолжает начатые в Варшаве научные работы. Большой интерес представляют «Лекции о лечении сифилиса», изданные в 1905 г., с подробнейшим и критическим анализом методики лечения сифилиса, в особенности — ртутными препаратами. С возобновлением деятельности Варшавского университета в 1910 г. он вновь возвращается на кафедру для исполнения своих обязанностей.

Летом 1915 г. в связи с наступлением немецкой армии и решением специального совещания в Москве Варшавский университет в полном составе был эвакуирован в Ростов-на-Дону. Для клиники и кафедры кожных и венерических болезней был предоставлен барак с 25 койками на территории бывшей Николаевской городской больницы. Несмотря на трудности материально-технической базы в клинике не прекращалась научная работа. За первые 10 лет работы кафедры кожных и венерических болезней в Ростове-на-Дону под руководством П. В. Никольского вышло 148 научных работ сотрудников. Большой заслугой Петра Васильевича в период его работы в Ростове-на-Дону явилось издание в 1918 г. «Лекций по болезням кожи», а в 1919 г. «Лекций по сифилису и венерическим болезням». В 1923 г. им на основании богатого клинического и педагогического опыта было составлено и издано руководство по дерматологии «Болезни кожи», где отражены передовые взгляды на вопросы патогенеза заболеваний.

Наибольшее внимание в научной работе П. В. Никольский уделяет изучению роли высшей нервной деятельности в патогенезе хронических дерматозов (экзема, псориаз, чесууха) [8, 9].

Оригинальные исследования П. В. Никольского и его учеников были посвящены мышечно-волосковому рефлексу, кожной чувствительности, температуре кожи (В. Н. Космадис), теплообмену при ихтиозе, потоотделению (Б. Н. Тониян), салоотделению (В. С. Гарби), неспецифической реактивности кожи (Е. Д. Данилевская), рисунку треугольных и ромбических полей кожи.

В 1924 г. сотрудником клиники кожных и венерических болезней В. С. Гарби при гистологическом исследовании, проводимом под руководством П. В. Никольского, были получены данные, свидетельствующие об отсутствии жиросекретации вокруг бляшки псориаза. В том же году, но несколько позже Д. Л. Воронов из клиники кожных и венерических болезней Казанского университета описал псевдоатрофический ободок («воротничок») вокруг уже сформировавшихся и прекративших рост псориатических папул: «Этот ободок, в виде нежной розетки, шириной в 2—5 мм, цвета или нормальной кожи, или слегка более бледной и более блестящей, чем кожа данного субъекта, и чуть вдавленной, представляется складчатой на манер папиросной бумаги, как бы псевдоатрофическим». Наличие «воротничка Воронова» свидетельствует об остановке периферического роста элемента и стабилизации псориатического процесса. В дальнейшем появилось большое число научных исследований, посвященных перифокальным патологическим процессам при псориазе и других папулезных дерматозах.

Важное место занимают работы, посвященные исследованию сосудистых реакций кожи: «Белый дермографизм» (1902), «Белый дермографизм на красной коже» (1906), «К вопросу о влиянии углекислых ванн нарзана на сосудистую реакцию кожи и о значении их в терапии кожных заболеваний» (1913), «Сосудодвигательные рефлексы кожи» (1916), «О сосудодвигательных рефлексах кожи» (1922) и др. Петр Васильевич своими исследованиями, в противовес мнению Н. Бартеlemi (N. Barthelemy), убедительно доказал, что такого рода сосудистая реакция наблюдается у лиц не только с сухой кожей, но и с достаточной секрецией потовых и сальных желез [2].

П. В. Никольский был убежденным сторонником комплексного лечения больных с кожной патологией. Он разрабатывал и широко внедрял в практику методы физиотерапии, климато- и бальнеотерапии, рентгенотерапии кожных болезней.

П. В. Никольский входил в состав центрального организационного бюро 1-го Всероссийского съезда по борьбе с венерическими болезнями, состоявшегося в июне 1923 г. в Москве.

Особая заслуга принадлежит П. В. Никольскому в организации и развитии сети кожно-венероло-

гических диспансеров и венерологической службы в стране в 1923 — 1930 гг. Он горячо поддержал новое направление диспансерного метода борьбы с венерическими болезнями, помогал органам практического здравоохранения разрабатывать организационные формы учета больных, сочетая их с лечебной и профилактической работой [10].

П. В. Никольский одним из первых дерматовенерологов страны на страницах журнала «Русский вестник дерматологии» поднял вопрос о необходимости организации Всесоюзного дерматовенерологического общества.

Мировую известность имя П. В. Никольского получило в связи с его блестящими исследованиями листовидной пузырчатки, редкого и очень тяжелого хронического дерматоза, впервые описанного французским дерматологом А. Казенави (A. Cazenavi) в 1844 г. В своей диссертационной работе он установил, что при *remphigus foliaceus* всегда отмечается непрочность рогового слоя на всей поверхности кожного покрова. Интенсивное, скользящее и трущее движения около пузыря вызывают легкую отслойку эпидермиса; при потягивании за покрывку пузыря происходит отторжение эпидермиса на видимо неизменной коже. Описанный им симптом вошел в отечественную и мировую дерматологическую литературу как симптом Никольского (*signe de Nikolsky*) [4, 11].

Как выдающийся клиницист-дерматолог, Петр Васильевич по многим вопросам значительно опередил своих современников, установив ряд новых ценных фактов и описав клинические формы дерматозов. Так, в 1897 г. П. В. Никольский описал особую форму врожденного ихтиоза с эритродермией и пузырями, предложив его название *acantho-keratolysis universalis congenitale*. Я. Л. Брок (J. L. Brocq) в 1902 г. опубликовал статью, в которой описал врожденную ихтиозиформную эритродермию, где упоминает наблюдение П. В. Никольского и указывает, что описанная последним форма представляет собой буллезную разновидность врожденной эритродермии.

В 1900 г. П. В. Никольский впервые описал стригущую форму кругового выпадения волос и дал ей название — *trichorrhexis areata*. Только спустя 21 год эту же форму заболевания описал Р. Сабуро (R. Saubouraud) под названием *trichoclasia idiopathica* [2].

Особые заслуги принадлежат П. В. Никольскому в области венерологии, в частности по лечению сифилиса ртутью. Продолжая научные исследования своего учителя проф. М. И. Стуковенкова, П. В. Никольский со своими учениками (Я. М. Шестопал и Ф. И. Ширяев) провел исследование по распределению ртути в организме и содержанию ее в менструальной крови в концентрации до 1:14 000. Затем он проводил изучение содержания ртути в крови трупов больных, лечившихся при жизни от сифилиса. Кроме того, П. В. Никольский впервые ввел в амбулаторную практику земских врачей впрыскивания каломеля при сифилисе.

Основные итоги своей научной деятельности проф. П. В. Никольский обобщил в серии изданных им оригинальных монографий: «Материалы к учению о *remphigus foliaceus Cazenavi*» (диссертация на степень доктора медицины. — Киев, 1896), «Лекции о лечении сифилиса» (Варшава, 1905), «Общая терапия кожных болезней» (Киев, 1910), «Болезни кожи» (М.-Л., 1923, 1927, 1930), «Сифилис и венерические болезни» (М.-Л., 1924, 1928, 1932), «Руководство к исследованию кожных и венерических болезней» (Ростов-на-Дону, 1925) [12].

Интересуясь историей развития отечественной дерматологии и венерологии, он всегда стремился показать достижения русских ученых и отстоять их приоритет. Так, Петр Васильевич впервые установил приоритет русского профессора Гельсингфорского университета (Финляндия) Г. М. Смирнова (1873) на усовершенствованное подкожное введение каломеля по А. Скаренчо (A. Scarenzio), на способ введения препарата в клетчатку ягодич с помощью игл длиной 3–5 см, получивший в дальнейшем широкое признание не только в России, но и за рубежом. Предложенный метод введения каломеля позволял значительно уменьшить болезненность и снизить количество абсцессов, наблюдаемых ранее при поверхностных подкожных инъекциях.

Будучи разносторонне образованным человеком и ученым, П. В. Никольский опубликовал серию работ по истории отечественной дерматологии и венерологии: «Русская дерматология и проф. Алексей Герасимович Полотобнов» (1896), «Обзор научной деятельности проф. Михаила Ивановича Стуковенкова и его клиники» (1897), «Значение работ проф. М. И. Стуковенкова в области терапии сифилиса» (1907), «Пятилетие клиники кожных и венерических болезней Лондонского университета» (1922), «Десятилетие клиники кожных и венерических болезней Северо-Кавказского университета» (1926).

Отдельная глава по истории дерматологии была напечатана в отечественном издании: «Основы клинической, экспериментальной и социальной венерологии и дерматологии» (1931). Представлен доклад «Состояние дерматологии и сифилидологии в России с 1884 г.» на X Международном конгрессе дерматологов в Будапеште (1936), в котором освещены вопросы развития дерматологии и венерологии на протяжении более 50 лет [13].

Перу ученого принадлежит более 80 опубликованных фундаментальных работ в отечественных и зарубежных изданиях, в том числе монографий, посвященных актуальным вопросам патогенеза, клиники, диагностики и лечения в дерматологии и венерологии.

В 1922 г. по инициативе П. В. Никольского было организовано Донское научное дерматовенерологическое общество, которое он возглавлял в течение

многих лет. Петр Васильевич являлся почетным членом Общества русских врачей в Варшаве, Киевского физико-медицинского и дерматовенерологического общества, Московского, Ленинградского, Кубанского, Одесского, Донского, Саратовского, Ставропольского научных обществ дерматологов и венерологов, членом-корреспондентом Французского общества дерматологов и венерологов. Кроме того, он был со-редактором отдела дерматологии Большой медицинской энциклопедии 1-го издания (1928) [4].

Высокая эрудиция и глубина научных взглядов П. В. Никольского, большое число проведенных им оригинальных исследований в области дерматологии и сифилидологии, полученных новых достижений сыграли важную роль в развитии как отечественной, так и мировой дерматовенерологической науки и принесли ему заслуженную славу как выдающемуся российскому ученому первой половины XX века.

Среди многочисленных его учеников трое стали профессорами, в том числе П. В. Кожевников — член-корреспондент АМН СССР.

Проф. П. В. Никольский по праву принадлежит к плеяде выдающихся ученых дерматовенерологов нашей страны конца XIX и начала XX столетий, умело сочетающих разностороннюю научную, врачебно-педагогическую, организаторскую и общественную деятельность. Он был одним из инициаторов организации и становления дерматовенерологической службы в России, направленной на борьбу с венерическими и заразными кожными заболеваниями.

Литература

1. Кожевников П. В. Никольский Петр Васильевич. БМЭ, изд 3, М., 1981; 16: 1497–1498.
2. Левин А. М., Потекаев Н. С. 100 лет со дня рождения П. В. Никольского — выдающегося советского дерматолога. Клин мед. 1959; 3: 141–144.
3. Торсуев Н. А. П. В. Никольский. М., Медгиз, 1953; 166.
4. Кожевников П. В. Проф. П. В. Никольский и его значение в отечественной дерматовенерологии (к десятилетию со дня смерти). Вестн. дерматол. 1950; 3: 33 — 34.
5. К столетию со дня рождения П. В. Никольского. Вестн. дерматол. 1958; 6: 64–70.
6. Aureliano da Fonseca Dermatology in Europe: A Hystoric Aproach. S. Paulo, 1997; 358.
7. Торсуев Н. А. Роль и заслуги проф. П. В. Никольского в развитии отечественной дерматовенерологии // Научные работы кафедры кожно-венерических болезней Ростовского медицинского института. — Ростов-на-Дону, 1947. Т. 1. — С. 5–9.
8. П. В. Никольский, К 40-летнему юбилею врачебной и научной деятельности (1884–1924). Медицинская мысль (научно-медицинский журнал) 1925; III: 3: 1–5.
9. 45-летний юбилей проф. П. В. Никольского. Врач. дело 1930; 6: 475 — 476.
10. Флерин Н. Пятидесятилетний юбилей проф. П. В. Никольского. Советская врачебная газета, 1935; 6.
11. Прохоренков В. И., Яковлева Т. Я. Отечественные дерматовенерологи. Биографический справочник. М.: Медицинская книга, 2003; 113 — 114.
12. Флерин Н. Проф. П. В. Никольский. Газета «Большевистская смена». 1934; 271 (2102).
13. Проф. П. В. Никольский (1858 — 1940), некролог. Вестн. венерол. и дерматол. 1940; 9: 61.


Подписаться на журнал
«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»
(первое полугодие 2009 года)

можно во всех почтовых отделениях связи России
по Спецвыпуску «Досрочная подписка» Каталога
АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»

«ГАЗЕТЫ. ЖУРНАЛЫ».

Подписная кампания начинается с
1 ИЮЛЯ 2008 ГОДА.

ИНДЕКС ПОДПИСКИ — 72082



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

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ СЪЕЗДА

1. Реализация приоритетного национального проекта «Здоровье» в части обеспечения населения высокотехнологичной медицинской помощью по профилю «Дерматовенерология».
2. Организация оказания дерматовенерологической помощи в Российской Федерации.
3. Реализация мероприятий подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)».
4. Приоритетные направления научных исследований в области дерматовенерологии.
5. Дерматология: поиск новых путей в диагностике и лечении.
6. Новые технологии в лабораторной диагностике инфекций, передаваемых половым путем, и кожных заболеваний.
7. Актуальные направления лабораторных исследований в диагностике сифилитической инфекции.
8. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем.
9. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек.
10. Актуальные вопросы врачебной косметологии и эстетической медицины.

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).

