



Российское общество
дерматовенерологов

ВЕСТНИК

ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический журнал

№6
2008



Дорогие друзья!

Совсем скоро под бой Кремлевских курантов уйдет в историю 2008 год. Мы расстаемся с уходящим годом с грустью и радостью. С грустью, потому что каждый его день – это прожитый день нашей жизни. С радостью, потому что впереди – новые надежды и ожидания.

Уходящий год был насыщен значимыми политическими и экономическими событиями, был для России годом выбора.

Все вместе мы решали, каким должно быть будущее, голосовали за укрепление российской государственности, сохранение стабильности и подъем своей страны.

В 2008 году было многое сделано для развития отечественного здравоохранения. Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации разработана концепция развития медицинской отрасли до 2020 года, охватывающая не только весь спектр направлений, реализованных в рамках национального проекта «Здоровье», программу предоставления государственных гарантий населению, но и различные аспекты, связанные с системой обязательного медицинского страхования.

Профессия врача требует от каждого из нас ответственности и даже порой самопожертвования, но каждый прожитый день медицинского работника – это спасенные человеческие жизни, возвращенное здоровье пациентов. А это самая главная и высокая плата за наш тяжелый, но благородный труд.

В последний день уходящего года мы подводим итоги и переосмысливаем то, что уже осуществилось, и задумываем новое. В эти краткие мгновенья между прошлым и будущим люди вспоминают все то хорошее, чем был отмечен год уходящий, что они хотели бы взять с собой в будущее.

Новый год – один из самых любимых наших праздников. Он добрый и, несмотря на зимние холода, по-настоящему теплый. Новогодний праздник олицетворяет главные жизненные ценности: любовь к детям, уважение к родителям, к близким и друзьям, к своему дому, к своей стране.

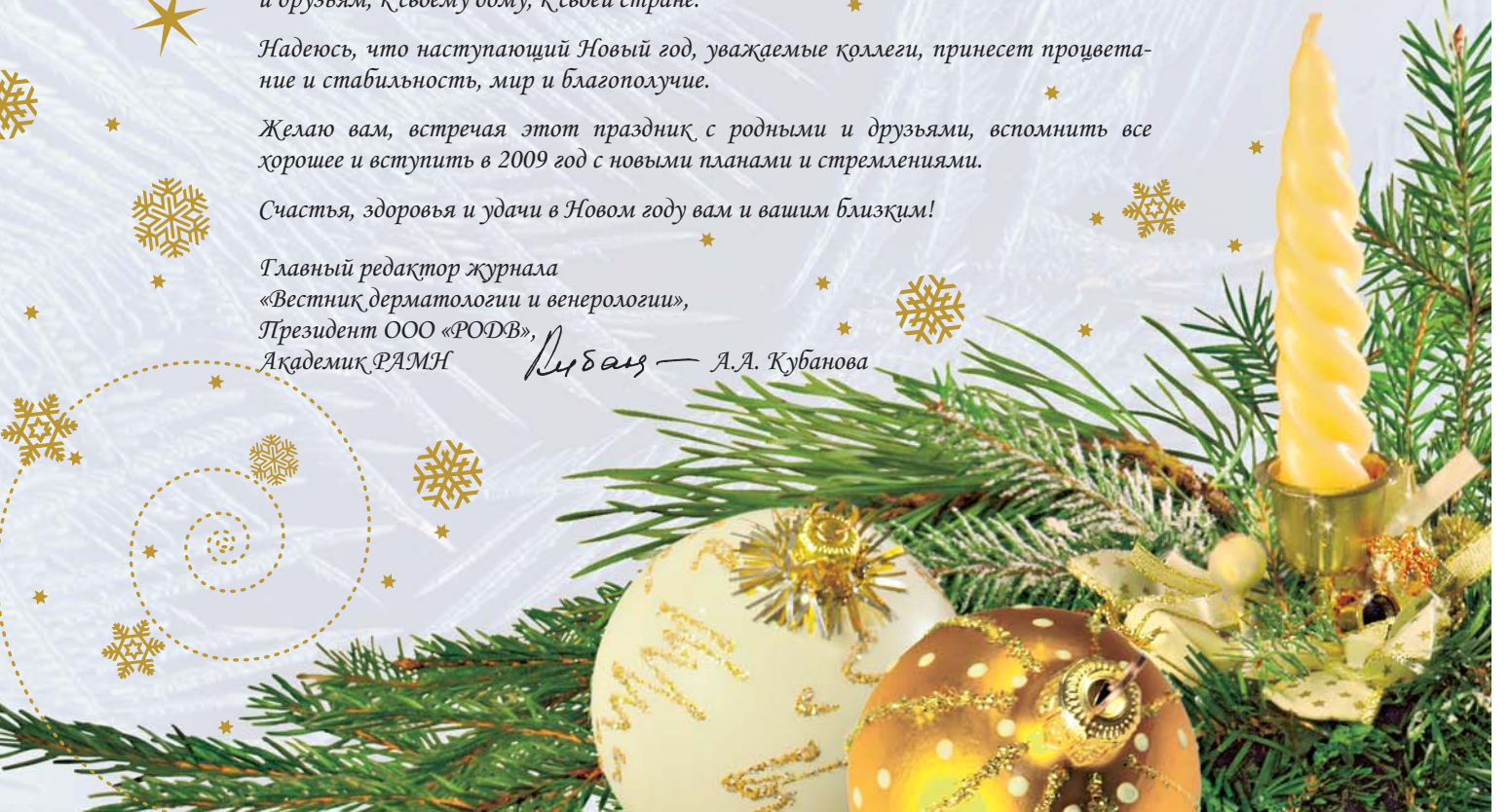
Надеюсь, что наступающий Новый год, уважаемые коллеги, принесет процветание и стабильность, мир и благополучие.

Желаю вам, встречая этот праздник с родными и друзьями, вспомнить все хорошее и вступить в 2009 год с новыми планами и стремлениями.

Счастья, здоровья и удачи в Новом году вам и вашим близким!

Главный редактор журнала
«Вестник дерматологии и венерологии»,
Президент ООО «РОДВ»,
Академик РАМН

Лыбач — А.А. Кубанова





Учредители

Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии Минздравсоцразвития России»



Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов»

ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

6'2008

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

ИЗДАТЕЛЬСТВО:

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 2 200 экз.

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

Индекс для подписчиков — **72082**.

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

А. А. КУБАНОВА

Заместитель главного редактора

В. А. САМСОНОВ

Ответственный секретарь

И. Н. ЛЕСНАЯ

В. В. ДУБЕНСКИЙ

А. А. КУБАНОВ

Н. В. КУНГУРОВ

А. А. МАРТЫНОВ

О. С. ПАНОВА

А. В. САМЦОВ

С. В. СИДОРЕНКО

Ю. К. СКРИПКИН

Н. В. ФРИГО

И. Г. ШАКУРОВ

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

REGULATORY DOCUMENTS

Приказ Министерства здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
№ 621 от 5 ноября 2008 года

4

Приказ Министерства здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
№ 410н от 11 августа 2008 года

8

ОФИЦИАЛЬНАЯ ХРОНИКА

OFFICIAL CRONICLE

Брифинг директора Департамента организации
медицинской помощи и развития здравоохранения
Минздравсоцразвития России
О.В. Кривонос

12

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Р.А. ГРАШИН, В.В. БАРБИНОВ, А.О. ДАНИЛОВ, А.В. САМЦОВ
Регуляция пролиферации кератиноцитов больных
псориазом в культурах клеток с использованием липосом

13

R.A. GRASHIN, V.V. BARBINOV, A.O. DANILOV, A.V. SAMTSOV
Regulation of keratinocyte proliferation in cell cultures in
psoriasis patients using liposomes

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

URGENT PROBLEM

В.В. ДУБЕНСКИЙ, ВЛ.В. ДУБЕНСКИЙ
Новообразования кожи в практике дерматовенеролога.
Вопросы эпидемиологии, этиологии
и патогенеза, диагностики

22

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

МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

MEDICAL TECHNOLOGIES

Внутрилабораторный контроль качества серодиагностики
сифилиса методом иммуноферментного анализа
Медицинская технология № ФС-2007/053-у
от 20 апреля 2007 года

41

Микрокристаллическая шлифовка в коррекции
косметических дефектов кожи
Медицинская технология № ФС-2006/252-у
от 15 августа 2006 года

52

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, Н.В. ФРИГО, Н.Л. КАГАНОВА, С.В. ЯКОВЛЕВА
Роль молекулярно-генетических маркеров
в прогнозировании терапевтического ответа
на генно-инженерные биологические препараты

56

L.F. ZNAMENSKAYA, N.V. FRIGO, N.L. KAGANOVA, S.V. YAKOVLEVA
Role of molecular and genetic markers in forecasting
the therapeutic response to genetically engineered
biological preparations

Н.И. ИЗМЕРОВА, Г.Д. СЕЛИССКИЙ, Я.А. ПЕТИНАТИ, В.В. ЧИКИН,
Ф.В. ЛЕПШОКОВА
Приоритетные задачи обеспечения качества и
безопасности парфюмерно-косметической продукции

60

N.I. IZMEROVA, G.D. SELISSKY, YA.A. PETINATI, V.V. CHIKIN,
F.V. LEPSHOKOVA
Priority goals to ensure quality and safety of perfumery and
cosmetic products

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИSCIENTIFIC RESEARCHES
IN DERMATOVENEROLOGY

Ю.А. НОВИКОВ, А.И. НОВИКОВ, Т.В. РЕПИНА, Е.В. РАДУЛ, Т.В. ПРИТЫКИНА,
Ю.А. ПЕТРОВА, А.А. РОМАНОВ
Оценка иммуновоспалительных и
гемостазиологических реакций у больных вторичным
сифилисом

70

YU.A. NOVIKOV, A.I. NOVIKOV, T.V. REPINA, E.V. RADUL, T.V. PRITYKINA,
YU.A. PETROVA, A.A. ROMANOV
Indicators of the coagulation homeostasis and of the
functional state of endothelium in patients with secondary
syphilis

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

А.А. КУБАНОВ, Ю.И. МАТУШЕВСКАЯ
Опыт применения препарата инфликсимаб в лечении
больных тяжелыми формами псориаза

75

A.A. KUBANOV, YU.I. MATUSHEVSKAYA
Experience of application of infliximab in treatment of
patients suffering from severe forms of psoriasis

В.А. САМСОНОВ, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, Т.А. КУРОВСКАЯ, С.Н. ЮРАСОВ
Рубцующий пемфигоид с множественными поражениями
кожи и слизистых оболочек

82

V.A. SAMSONOV, L.F. ZNAMENSKAYA, T.A. KUROVSKAYA, S.N. YURASOV
Ocular pemphigoid with multiple affections of the skin and
mucous tunics

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****Ж.В. СТЕПАНОВА**

Клинические особенности и лечение микроспории в современных условиях

85**ZH.V. STEPANOVA**

Particular features of the clinical course and treatment of microsporia in the current conditions

Л.П. КОТРЕХОВА

Сахарный диабет и онихомикоз стоп — этиология, клиника, лечение

89**L.P. KOTREKHOVA**

Diabetes mellitus and foot ringworm — etiology, clinical course, treatment

Л.Г. ВОРОНИНА, Е.А. МИХАЙЛОВА, Е.К. КУЗНЕЦОВА, О.О. МИХАЙЛОВА, Ю.Ф. ШЕРМАНКлинико-микробиологические особенности течения инфекции, обусловленной *Neisseria gonorrhoeae***94****L.G. VORONINA, YE.A. MIKHAILOVA, YE.K. KUZNETSOVA, O.O. MIKHAILOVA, YU.F. SHERMAN**Particular features of the clinical and microbial course of *Neisseria gonorrhoeae*-induced infection**ВРАЧЕБНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ
И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА****MEDICAL COSMETOLOGY
AND AESTHETIC MEDICINE****Е.И. ГУБАНОВА, А.А. ШАРОВА, Н.Г. ЛАПАТИНА**

Влияние инъекций стабилизированной гиалуроновой кислоты на состояние кожи губ

99**E.I. GUBANOVA, A.A. SHAROVA, N.G. LAPATINA**

The influence of stabilized hyaluronic acid injections on lip skin condition

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ДОКУМЕНТЫ**INTERNATIONAL DOCUMENTS**

Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними, 2006–2015 гг. (окончание)

109

Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infection: 2006–2015: breaking the chain of transmission

НЕКРОЛОГ**OBITUARY**

Памяти С.И. Довжанского

114

In memory of S.I. Dovzhanskyi



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздравсоцразвития России)

П Р И К А З

5 ноября 2008г.

№ 621

Москва

О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 ноября 2004 г. № 283 «О главных внештатных специалистах-экспертах Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

П р и к а з ы в а ю:

1. Внести изменения в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 ноября 2004 г. № 283 «О главных внештатных специалистах-экспертах Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» согласно приложению.

2. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации Скворцову В.И.

Министр



Т. Голикова

Приложение
к приказу Министерства
здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
от 5 ноября 2008 г. № 621

**Изменения, вносимые в приказ Министерства здравоохранения и
социального развития Российской Федерации от 26 ноября 2004 г. № 283
«О главных внештатных специалистах-экспертах Министерства
здравоохранения и социального развития Российской Федерации»**

1. В названии, по тексту приказа и его приложений слова «главные внештатные специалисты-эксперты» в соответствующих падежах заменить словами «главные внештатные специалисты» в соответствующем падеже.

2. Пункт 3 приказа изложить в следующей редакции:

«3. Директорам департаментов Минздравсоцразвития России, руководителям федеральных служб и федерального агентства, находящихся в ведении Минздравсоцразвития России в срок до 20 ноября 2008 г. представить на утверждение перспективный план работы главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.»

3. Изложить приложение № 1 к приказу в следующей редакции:

**«НОМЕНКЛАТУРА
главных внештатных специалистов
Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации**

1. Главный специалист врач общей практики (семейный врач)
2. Главный специалист терапевт
3. Главный специалист кардиолог
4. Главный специалист эндокринолог
5. Главный специалист клинический фармаколог
6. Главный специалист по аллергологии и иммунологии
7. Главный специалист профпатолог
8. Главный специалист гематолог-трансфузиолог
9. Главный специалист фтизиатр
10. Главный специалист по инфекционным болезням
11. Главный специалист эпидемиолог
12. Главный специалист по управлению сестринской деятельностью
13. Главный специалист по профилактической медицине

14. Главный специалист дерматовенеролог
15. Главный специалист невролог
16. Главный специалист диетолог
17. Главный специалист по восстановительной медицине
18. Главный специалист по лечебной физкультуре и спортивной медицине
19. Главный специалист хирург
20. Главный специалист сердечно-сосудистый хирург
21. Главный специалист травматолог-ортопед
22. Главный специалист уролог
23. Главный специалист нейрохирург
24. Главный специалист онколог
25. Главный специалист оториноларинголог
26. Главный специалист офтальмолог
27. Главный специалист трансплантолог
28. Главный специалист по акушерству и гинекологии
29. Главный специалист по анестезиологии и реаниматологии
30. Главный специалист по скорой медицинской помощи
31. Главный специалист психиатр
32. Главный специалист нарколог
33. Главный специалист по судебно-медицинской экспертизе
34. Главный специалист патологоанатом
35. Главный специалист по клинической лабораторной диагностике
36. Главный специалист по лучевой диагностике
37. Главный специалист по медицинской генетике
38. Главный специалист стоматолог
39. Главный специалист педиатр
40. Главный детский специалист кардиолог
41. Главный детский специалист эндокринолог
42. Главный детский специалист невролог
43. Главный детский специалист психиатр
44. Главный детский специалист хирург
45. Главный детский специалист по анестезиологии и реаниматологии
46. Главный детский специалист онколог
47. Главный детский специалист стоматолог
48. Главный специалист неонатолог
49. Главный специалист по гигиене детей и подростков».

4. В приложении № 2:

подпункт 1.1 пункта 1 дополнить предложением следующего содержания «Возложение обязанностей главного внештатного специалиста пересматривается один раз в год.»;

пункт 2 дополнить подпунктами следующего содержания:

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

2.6. Участие в планировании и организации кадрового обеспечения здравоохранения по профильным медицинским специальностям.

2.7. Участие в выборе приоритетных направлений, организации и координации научных медицинских исследований по профильной проблеме.».

Приказом Минздравсоцразвития РФ № 621 от 5 ноября 2008 года Главным внештатным специалистом-экспертом дерматовенерологом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации назначена Директор Государственного научного центра дерматовенерологии, академик РАМН Кубанова А.А.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздравсоцразвития России)

П Р И К А З

14 августа 2008 г.

№ 410 н

Москва

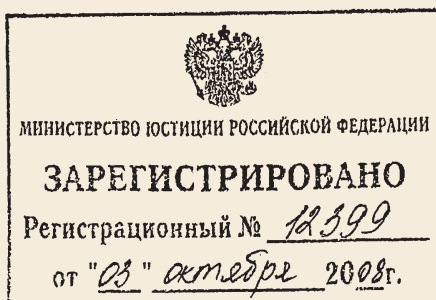
**Об организации в Министерстве здравоохранения и социального развития
Российской Федерации работы по разработке порядков оказания
отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов
медицинской помощи**

В соответствии со статьей 37.1 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации, 1993, № 33, ст. 1318; Собрание законодательства Российской Федерации, 2007, № 1, ст. 21) п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить Положение об организации работы по разработке порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи согласно приложению.
2. Контроль за исполнением настоящего приказа оставляю за собой.

Министр

Т.А. Голикова



Приложение
к приказу Министерства
здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
от 11 августа 2008 г. № 410 н

**Положение об организации работы по разработке порядков оказания
отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов
медицинской помощи**

1. Настоящее Положение определяет порядок организации работы по разработке в соответствии со статьей 37.1 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации, 1993, № 33, ст. 1318; Собрание законодательства Российской Федерации, 2007, № 1, ст. 21; № 43, ст. 5084) в Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов медицинской помощи при конкретных заболеваниях и состояниях.

2. Порядок оказания отдельного вида (по профилю) медицинской помощи (далее – Порядок) и стандарт медицинской помощи при конкретных заболеваниях и состояниях (далее – Стандарт) утверждаются приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

3. Порядок может включать в себя следующие главы:

а) порядок оказания вида (по профилю) медицинской помощи, включая все этапы ее оказания;

б) положение об организации деятельности медицинской организации в части оказания данного вида (по профилю) медицинской помощи;

в) положение об организации деятельности структурного подразделения медицинской организации (отделение, кабинет и др.) в части оказания данного вида (по профилю) медицинской помощи;

г) положение об организации деятельности врача медицинской организации (ее структурного подразделения) в части оказания данного вида (по профилю) медицинской помощи;

д) примерный табель оснащения медицинской организации, ее структурных подразделений (медицинское оборудование, инструментарий, мягкий инвентарь, изделия медицинского назначения и др.) для оказания данного вида (по профилю) медицинской помощи;

е) рекомендуемые штатные нормативы медицинской организации, ее структурных подразделений для оказания данного вида (по профилю) медицинской помощи.

Структура Порядка в каждом случае может быть уточнена исходя из специфики оказания конкретного вида (по профилю) медицинской помощи.

4. Стандарт может включать в себя следующие главы:

а) указание вида медицинской помощи (первичная медико-санитарная, специализированная, скорая), при котором используется Стандарт;

б) перечень диагностических медицинских услуг с указанием количества и частоты их предоставления;

в) перечень лечебных медицинских услуг с указанием количества и частоты их предоставления;

г) перечень используемых лекарственных средств с указанием разовых и курсовых доз;

д) перечень дорогостоящих изделий медицинского назначения (включая импланты, эндопротезы и т.д.);

е) перечень компонентов крови и препаратов с указанием количества и частоты их предоставления;

ж) перечень диетического (лечебного и профилактического) питания с указанием количества и частоты его предоставления.

Структура Стандарта в каждом случае может быть уточнена исходя из специфики оказания медицинской помощи при конкретных заболеваниях и состояниях.

5. Департамент Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ответственный за разработку Порядка и (или) Стандарта, в соответствии с возложенными на него функциями и полномочиями совместно с главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по соответствующему профилю готовит и представляет в Комиссию Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по рассмотрению порядков оказания отдельных видов (по профилям) медицинской помощи и стандартов оказания медицинской помощи при конкретных заболеваниях и состояниях (далее – Комиссия) предложение по разработке Порядка и (или) Стандарта с обоснованием необходимости его разработки.

6. Комиссия рассматривает предложение, указанное в пункте 5 настоящего Положения, и принимает решение об одобрении разработки Порядка и (или) Стандарта либо об отказе в его разработке. В случае одобрения предложения о разработке Порядка и (или) Стандарта Комиссия дает поручение Департаменту, ответственному за разработку Порядка и (или) Стандарта, и главному внештатному специалисту в месячный срок подготовить проект Порядка и (или) Стандарта и создать рабочую группу по разработке Порядка и (или) Стандарта (далее – рабочая группа).

7. По истечении месячного срока подготовки проект Порядка и (или) Стандарта направляется на рассмотрение всем членам Комиссии, а также в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, Федеральное медико-биологическое агентство, Российскую академию медицинских наук и не менее чем в две

медицинские организации соответствующего профиля для подготовки в месячный срок заключений по нему или согласования.

8. По истечении сроков, предусмотренных пунктами 6 и 7 настоящего Положения, проект Порядка и (или) Стандарта с заключениями (согласованием) Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, Федерального медико-биологического агентства, Российской академии медицинских наук и медицинских организаций соответствующего профиля направляется рабочей группой на рассмотрение Комиссии.

9. Комиссия в течение 10 дней принимает решение об одобрении проекта Порядка и (или) Стандарта и представлении его на подпись Министру здравоохранения и социального развития Российской Федерации либо дает поручение рабочей группе о необходимости доработки проекта Порядка и (или) Стандарта.

В решении Комиссии об одобрении проекта Порядка и (или) Стандарта должна содержаться информация о Департаменте, ответственном за разработку Порядка и (или) Стандарта, и главном внештатном специалисте, обеспечивавшем сопровождение проекта Порядка и (или) Стандарта на всех этапах его разработки и согласования в соответствии с настоящим Положением, а также сведения о заключениях (согласовании) на проект Порядка и (или) Стандарта Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, Федерального медико-биологического агентства, Российской академии медицинских наук, медицинских организаций соответствующего профиля.

10. Проект Порядка и (или) Стандарта и проект приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации о его утверждении, оформленные и завизированные в установленном в Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации порядке, с решением Комиссии об одобрении проекта Порядка и (или) Стандарта предоставляется Департаментом, ответственным за разработку Порядка и (или) Стандарта, на подпись Министру здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Брифинг директора Департамента организации медицинской помощи и развития здравоохранения Минздравсоцразвития России

О.В. Кривонос

от 24 октября 2008 года

Впервые вводится порядок оказания медицинской помощи, совершенствуются стандарты медицинской помощи. Они будут носить не рекомендательный, а обязательный характер.

Об этом на брифинге заявила директор Департамента организации медицинской помощи и развития здравоохранения Ольга Кривонос.

«Работа нами велась активно. На совещании в Курске Президент нам дал поручение, которое касалось вопросов развития здравоохранения. Среди этих вопросов Президент акцентировал внимание на том, чтобы сделать прозрачной систему оказания медицинской помощи каждому гражданину нашей страны», — сказала Ольга Кривонос.

«В соответствии с этим в Минздравсоцразвития России началась активная работа по разработке порядка и стандартов оказания медицинской помощи, — отметила директор Департамента. — Для этого был издан приказ, который регламентирует работу каждого структурного подразделения и определяет порядок оказания медицинской помощи».

В порядке оказания медицинской помощи прописано положение о каждом структурном подразделении, положение о службе, положение о деятельности врача, примерный табель оснащения и штатное расписание.

«Это позволит нам управлять качеством оказания медицинской помощи», — добавила Ольга Кривонос.

Данный приказ является не рекомендательным, а обязательным для исполнения лечебными учреждениями всех уровней (муниципального, регионального, федерального).

«Таким образом мы пытаемся приблизить и свести воедино все те стандарты, которые на сегодняшний день у нас для каждого субъекта РФ приняты индивидуально», — подчеркнула директор Департамента.

«До этого уже велась активная работа по разработке стандартов оказания медицинской помо-

щи. С 2004 года издано более 600 стандартов, но они носили рекомендательный характер. На основе федеральных выпущенных стандартов регионы издавали свои медико-экономические стандарты, приближенные к федеральным. Но они могли отличаться привязкой к той или иной территории. В настоящее время мы планируем привести все к общему знаменателю, потому что качество оказания помощи должно быть равнозначно, в каком бы уголке нашей страны ни находился человек», — сказала она.

«Мы понимаем, что здравоохранение в сельской местности не настолько развито, насколько федеральное здравоохранение. Поэтому там, где есть медицинская служба, мы пытаемся подтянуть оказание помощи согласно данным порядкам и стандартам», — прокомментировала Ольга Кривонос.

По словам директора Департамента, стандарт оказания помощи будет единым, а на основании стандарта по каждому подтипу планируется разработка протоколов ведения пациента. Порядок оказания медицинской помощи, стандарты и протоколы ведения пациентов будут приближены к международным нормам.

Ольга Кривонос сообщила, что в соответствии с этим приказом уже создана Комиссия по оценке и принятию порядка и стандартов оказания медицинской помощи.

Особое место в разработке порядка и стандартов оказания медицинской помощи будет отведено главным внештатным специалистам Минздравсоцразвития России, которые будут курировать и коллегиально принимать решения в разработке порядка и стандарта оказания медицинской помощи, а далее предлагать их на рассмотрение Комиссии для утверждения.

Критерием выполнения новых программ в рамках нацпроекта «Здоровье» будет снижение заболеваемости и, как следствие, увеличение продолжительности жизни населения.

РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЕРАТИНОЦИТОВ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИПОСОМ

Р.А. ГРАШИН, В.В. БАРБИНОВ, А.О. ДАНИЛОВ, А.В. САМЦОВ

Regulation of keratinocyte proliferation in cell cultures in psoriasis patients using liposomes

R.A. GRASHIN, V.V. BARBINOV, A.O. DANILOV, A.V. SAMTSOV

Кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики (и. о. зав. — проф. В.Л. Пастушенков) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. А.В. Самцов) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Отделение трансплантации костного мозга и биотерапии (руководитель — проф. В.М. Моисеенко) НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий, г. Санкт-Петербург.

Изучено антипролиферативное действие отдельных липосомальных лекарственных препаратов и их смесей на культуры кератиноцитов больных псориазом. Разработан лабораторный метод определения чувствительности кератиноцитов больных псориазом к различным лекарственным препаратам.

Установлено, что пролиферативная активность культур кератиноцитов, выращенных с поражённых и непоражённых участков кожи, практически не различается, культуры способны долгое время самоподдерживаться без добавления специальных ростовых факторов. Комбинации из липосомальных форм препаратов: пентоксифиллина, селенита натрия и пирроксана, а также пентоксифиллина, селенита натрия и этмозина наиболее целесообразны для использования в наружной терапии псориаза, так как наиболее эффективно подавляют пролиферацию в культурах кератиноцитов больных псориазом.

Ключевые слова: кератиноциты, псориаз, пролиферация и дифференцировка клеток, культуры клеток, липосом, лечение псориаза.

The antiproliferative action of individual liposomal drugs and their mixtures on keratinocyte cultures in psoriasis patients was studied. A laboratory method to determine the keratinocyte sensitivity in psoriasis patients to different drugs was developed.

It was revealed that the proliferative activity of keratinocyte cultures cultivated on the affected and unaffected skin is nearly the same. The cultures are self-induced for a long time without the need to add special growth factors. Such combinations of liposomal drugs as pentoxifylline, sodium selenite and pyrroxanum as well as pentoxifylline, sodium selenite and ethmozine are most expedient for external treatment of psoriasis because they suppress proliferation in keratinocyte cultures of psoriasis patients in the most efficient way.

Key words: keratinocytes, psoriasis, cell proliferation and cytodifferentiation, cell cultures, liposom, treatment of psoriasis.

Современная медицина при достижении своей главной цели — сохранить, укрепить, а при необходимости и вернуть здоровье человеку наряду с классическими методами лечения и профилактики должна внедрять новые технологии. В своей работе мы попытались сделать такой шаг, используя специально выращенные культуры кератиноцитов из клеток, взятых у больных псориазом.

Известно, что мембранные структуры эпидермальных клеток практически не воспринимают водорастворимые соединения, наносимые на их поверхность, даже если они входят в состав мазей и кремов [1, 2]. Одним из направлений нашей работы явилось обеспечение эффективной доставки и проникновения лекарственных соединений ко всем клеточным слоям эпидермиса независимо от его

толщины, которая достаточно разнообразна на различных участках тела. Для решения этой задачи было организовано производство липосом, которые способны проникать как внутрь клеток, так и проводить водорастворимые соединения в глубокие участки межклеточного пространства. Работа включала несколько этапов.

Сначала была отработана технология получения липосомальных форм отдельных лекарственных препаратов и их смесей, оказывающих антипролиферативное действие. Затем был разработан лабораторный метод определения чувствительности культур кератиноцитов больных псориазом к антипролиферативным препаратам и их смесям. В дальнейшем проводилась оценка действия отдельных липосомальных препаратов и их смесей на культуры кератиноцитов, выращенных из материала, взятого у больных псориазом как с поражённых, так и с интактных участков кожи [3, 4].

Цель исследования. Изучить антипролиферативное действие отдельных лекарственных субстанций, включённых в липосомы, на культуры кератиноцитов больных псориазом и выбрать наиболее эффективные из них. Из их числа создать лекарственную липосомальную комбинацию, в наибольшей степени подавляющую пролиферацию кератиноцитов, для последующей разработки высокоэффективного безгормонального комбинированного препарата для наружной терапии псориаза.

Методы исследования

Методы приготовления липосом и лекарственных липосомальных смесей

Приготовление липосом и включение в них лекарственных субстанций производилось по методу Г. Григориадиса и А. Аллисона (1983) в нашей модификации [1].

Для получения липосомальных лекарственных эмульсий в качестве основного субстрата использовался соевый лецитин производства «Штерн» (Германия), на 98% состоящий из различных классов фосфолипидов, и кристаллический холестерин производства «Merck» (Германия). Для получения липосомальных сферических структур применялся ротационный испаритель «Ротадест» (Венгрия) и ультразвуковой диспергатор УЗДН-2Т (Россия). Таким образом, изготавливались многоламеллярные липосомы размером до 100 нм.

Были приготовлены и использованы липосомальные эмульсии: пентоксифиллина, этмозина гидрохлорида (морицизина), пирроксана, кальция хлорида, глутатиона окисленного, сальбутамола и флуороурацила. Эти препараты обладают разным механизмом действия. Они хорошо известны и широко применяются парентерально для лечения сердечно-сосудистых, неврологических, аллергических, онкологических и других заболеваний [5]. Мы выбрали эти средства, так как теоретически они позволяют предположить возможность воздействия на патогенетические механизмы возникающих нарушений в кератиноцитах при псориазе за счёт стабилизации метаболического потенциала клетки, регуляции митотической активности и механизмов апоптоза [5, 6]. Липосомальные препараты вводили в клеточную питательную среду из расчёта их возможного последующего включения в состав наружного средства.

Культуральные методы исследования

Выделение первичных культур кератиноцитов человека осуществлялось по методу J. Rheinwald и H. Green [7] в нашей модификации. Лоскуты кожи брали в стерильных условиях под местной анестезией у больных псориазом из очагов поражения и с неизмененных участков. До начала эксперимента они помещались для хранения при 4 °С в среду ДМЕМ («Sigma», США) с 10% сыворотки эмбрионов

крупного рогатого скота («Биолот», Россия). Кусочки кожи промывали в растворе Хенкса с антибиотиками, измельчали механически, помещали в 0,25% раствор трипсина-ЭДТА («Sigma», США) на 30 мин. при 37 °С и постоянном перемешивании, после чего в течение 1 мин. давали осесть крупным конгломератам. Надосадочную жидкость удаляли, заменяя равным объемом свежего раствора. Полученное содержимое центрифугировали при 3 000 об./мин. в течение 15 мин., отделяли супернатант, после чего полученные клетки помещали в среду ДМЕМ, содержащую 20% сыворотки эмбрионов крупного рогатого скота, и культивировали в стандартных условиях в 96-луночных планшетах и чашках Петри диаметром 40 мм в течение 3 сут. Далее 2 раза в неделю осуществляли смену среды. В этих условиях кератиноциты образовывали колонии, вытесняя фибробласты. Такая система может быть использована для изучения не только дифференцировки клеток кожи и различных ее патологических изменений, но и для тестирования лекарственных препаратов, влияющих на эпидермис.

Для оценки пролиферативной активности клеток применялся радиометрический метод с использованием счётчика радиоактивности «Tracor Analytic Delta 300» (США). Влияние липосомальных препаратов и их смесей оценивали по включению в клетки меченых предшественников синтеза ДНК. С этой целью клетки высевали на 96-луночные планшеты в концентрации $1 \cdot 10^3$ на 100 мкл полной культуральной среды, после чего добавляли в каждую лунку по 100 мкл исследуемых препаратов. Одновременно вносили ^3H -тимидин в концентрации 1 мкКи на лунку. Через 18 ч инкубации удаляли супернатанты, клетки дважды промывали раствором Хенкса, после чего клеточную массу растворяли в 0,2% додецилсульфата натрия (50 мкл) и переносили в вials для оценки радиоактивности. Все эксперименты по определению пролиферативной активности кератиноцитов выполняли в 4 параллельных пробах. Сравнение проводили между культурами до и после применения липосомальных препаратов.

Фотографии получали с помощью компьютерной системы анализа изображения, состоящей из стандартного светового микроскопа, монохромной камеры Chipex (США), платы захвата изображения Utech (США) и программного морфометрического пакета Image-Pro-Plus (США).

Результаты и обсуждение

Проллиферативно-дифференцировочная активность культур кератиноцитов до применения липосомальных препаратов

Было отмечено, что кератиноциты, выделенные из пораженных участков кожи больных псориазом, пролиферировали более интенсивно и на 20-е сутки культивирования образовали 80–90% монослоя

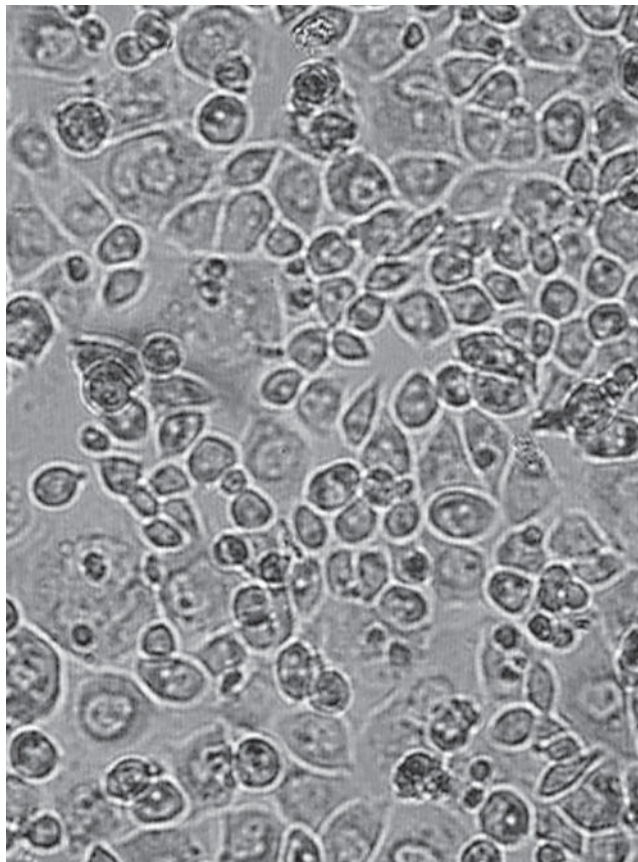


Рис. 1. Первичная культура кератиноцитов, выделенных из пораженного участка кожи больного псориазом. 20-й день культивирования. Ув. 1 x 30

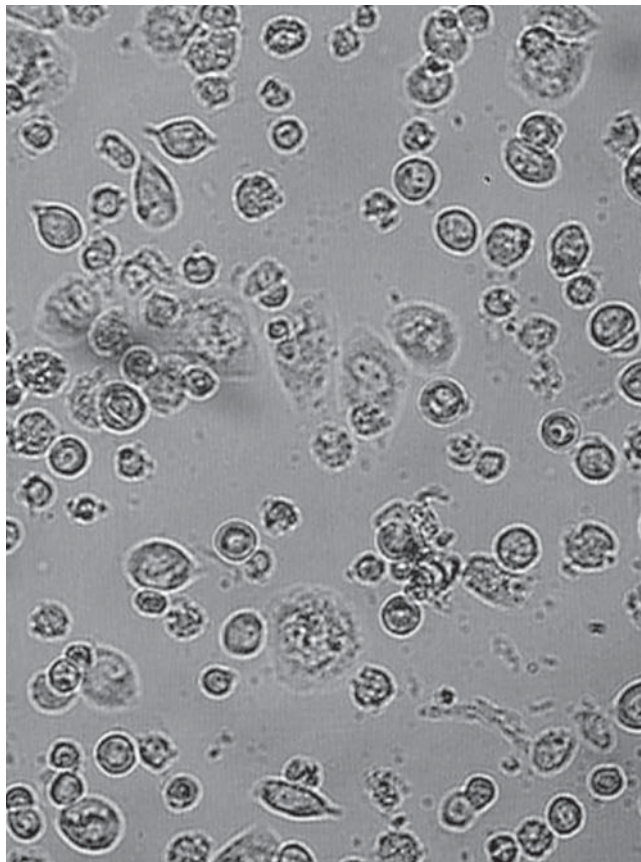


Рис. 2. Первичная культура кератиноцитов, выделенных из неизмененного (б) участка кожи больного псориазом. Ув. 1 x 30

(рис. 1), в то время как кератиноциты, выделенные с неизмененных участков кожи этих же больных, образовали не более 40% монослоя (рис. 2).

В дальнейшем было установлено, что клетки, выделенные с непораженного участка кожи, под воздействием фактора роста, содержащегося в питательной среде, резко усиливали активность пролиферации, которая по своей интенсивности приближалась к той, которую проявляли клетки, выделенные из очагов поражения, а степень их пролиферации не отличалась друг от друга.

Частота включения ^3H -тимидина в кератиноциты поражённых и непоражённых участков эпидермиса составила 3178 ± 126 и 2750 ± 195 имп./мин. (табл. 1) соответственно и не имела достоверных различий.

Результаты влияния отдельных липосомальных препаратов на пролиферацию кератиноцитов

Все эксперименты по определению пролиферативной активности проводили в 4 параллельных пробах в каждой выращенной культуре. Было отмечено, что вне зависимости от разведения лекарственного вещества, т.е. в очень широких concentra-

ционных пределах, направленность действия всех препаратов оставалась одинаковой. Первоначально после добавления препаратов в культуру клеток никаких заметных изменений не происходило. В связи с этим в дальнейшем была использована питательная среда, уже не содержащая фактор роста. Парадоксально, но ни одна из культур при этом не погибла, продолжая активно размножаться. Повторные эксперименты, проведенные в этих условиях, продемонстрировали следующие результаты действия лекарственных средств.

Пролиферативная активность кератиноцитов существенно подавлялась при добавлении липосомальных форм препаратов пентоксифиллина, пирроксана, селенита натрия, сальбутамола, глутатиона окисленного ($p < 0,005$) (рис. 3; см. табл. 1).

Этмозина гидрохлорид, хлорид кальция и флуороурацил практически не влияли на пролиферацию кератиноцитов.

Влияние лекарственных веществ на пролиферацию клеток, выделенных из неизмененных участков кожи больных, было аналогичным и не различалось при сравнении их действия радиометрическим методом (см. табл. 1).

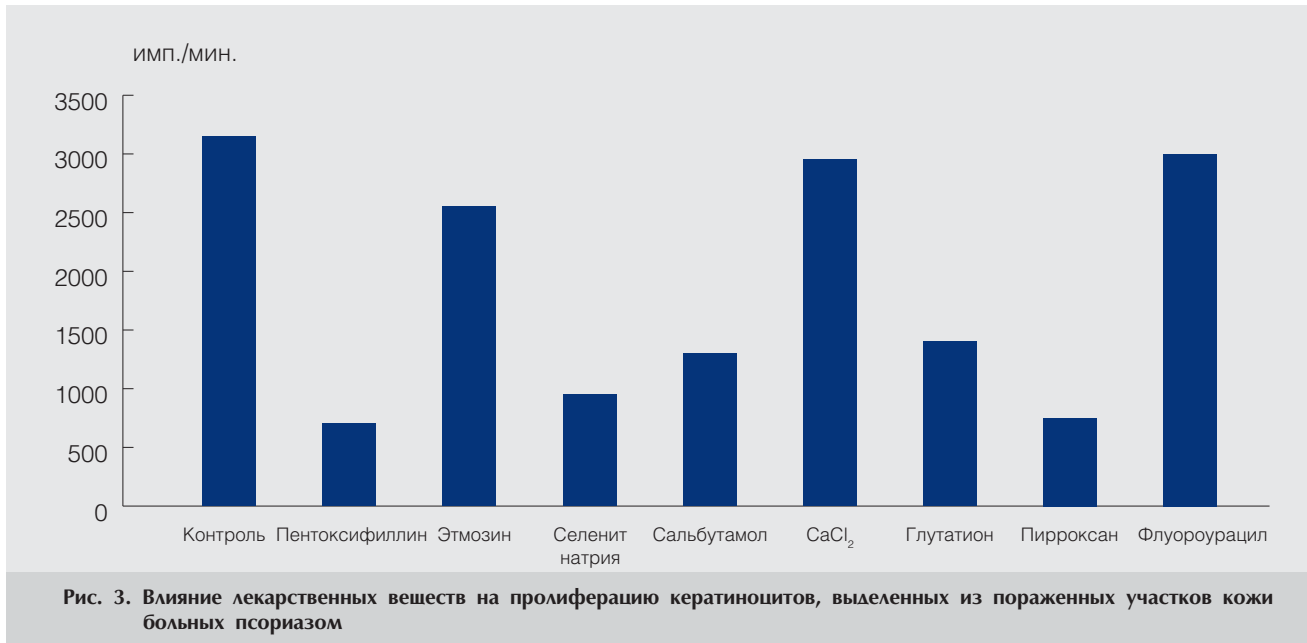


Рис. 3. Влияние лекарственных веществ на пролиферацию кератиноцитов, выделенных из пораженных участков кожи больных псориазом

Наиболее сильным ингибитором пролиферации оказался пентоксифиллин, который уменьшал пролиферативную активность кератиноцитов как из поражённых, так и из непоражённых участков кожи более чем в 4,2 и 3,6 раза соответственно. Пирроксан ингибировал пролиферацию в 4,2 и 3,4 раза, селенит натрия — в 3,2 и 2,4 раза соответственно. Сальбутамол и глутатион окисленный оказывали несколько менее выраженное влияние на пролиферацию, уменьшая ее в 2,5 и 1,7 и в 2,2 и 1,9 раза соответственно (см. табл. 1), причём окисленный глутатион подавлял пролиферацию непоражённых кератиноцитов более эффективно, чем сальбутамол. Этмозин, хлорид кальция и флуороурацил антипролиферативным свойством практически не обладали. Следует отметить, что липосомальные препараты оказывали более выраженное влияние на культуры клеток, выделенные из поражённых участков кожи.

Активность пентоксифиллина, вероятно, обусловлена тем, что его биологическое действие направлено одновременно на P₁ аденозиновые рецепторы и ингибирование фосфодиэстеразы (ФДЭ), что ведёт к увеличению содержания цАМФ в клетках и проявлению известного антипролиферативного эффекта этого соединения [5]. Одновременно с этим в клетках может уменьшаться концентрация кальмодулина, являющегося одной из субъединиц ФДЭ. Ингибирование активности ФДЭ ведёт к снижению концентрации ионизированного кальция, что в свою очередь снижает провоспалительное, перекисно-индуцирующее действие фосфолипаз, а также секрецию ряда хемокинов, способствуя тем самым уменьшению клеточной пролиферации и воспаления [5]. Кроме того, пентоксифиллин ингибирует продукцию фактора некроза опухоли α . Данный

эффект, вероятно, обусловлен влиянием на экспрессию соответствующего гена, в первую очередь в иммунокомпетентных клетках. Не исключено, что этот феномен также выражен в кератиноцитах. То же можно сказать и о влиянии на синтез простагландинов, также опосредованный через P₁ аденозиновые рецепторы.

Пирроксан является неселективным α -адреноблокатором. Известно, что вещества данной группы прерывают проведение эфферентного нервного возбуждения, действуя на постганглионарные синапсы, одновременно влияя как на сосудистые постсинаптические α_1 , так и на пресинаптические α_2 рецепторы [5]. Данный препарат был нами выбран как использующийся в общей терапии больных псориазом с целью расширения периферических сосудов, улучшения микроциркуляции в очагах поражения, что способствует регрессу псориазического процесса [5]. Существуют данные о том, что препараты схожей структуры, например, празозин (селективный α_1 адреноблокатор), оказывают ингибирующее влияние на ФДЭ [5], что также может приводить к сохранению и накоплению цАМФ в клетках. Можно также предположить, что ингибирующее антипролиферативное действие пирроксана на кератиноциты связано с экранированием мембранных интегральных клеточных аденилатциклазных систем, уменьшением расхода АТФ и прекращением поступления возбуждающих сигналов на соответствующие ферментные системы внутри клеток. Непосредственный механизм воздействия пирроксана на кератиноциты нуждается в детальном изучении.

Механизмы действия селенита натрия и его основного биологического компонента иона селена (Se⁴⁺) на процессы пролиферации кератиноцитов

Таблица 1

Сравнительная характеристика подавления пролиферативной активности культур кератиноцитов при использовании отдельных липосомальных препаратов

Препарат	Поражённый участок (n=8)	Непоражённый участок (n=8)	Кратность уменьшения по сравнению с контролем
	имп./мин.		
Контроль	3178±126	2750±195	
Пентоксифиллин	750±85 *	750±100 *	4.2/ 3.6
Этмозин	2530±400	2200±350	1.2/1.2
Селенит натрия	980±20 *	1150±500 *	3.2/2.4
Сальбутамол	1250±180 *	1600±90 *	2.5/1.7
Кальция хлорид	2580±300	2250±200	1.2/1.2
Глутатион (окисленный)	1400±100 *	1420±90 *	2.2/1.9
Пирроксан	750±70 *	800±100 *	4.2/3.4
Флуороурацил	3000±250	2500±380	1.0/1.1

* Изменения статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,005$).

также недостаточно известны. В организме человека селен обнаружен в составе многих белков, липопротеинов крови, ферментов и других функционально важных соединений [8, 9]. Есть указания на то, что большие концентрации этого иона подавляют полностью пролиферативно-митотическую активность любых клеток, включая и клетки кожи [9]. Наиболее часто роль данного микроэлемента рассматривается во взаимосвязанных процессах свободнорадикального окисления, тиол-дисульфидном обмене и функционировании системы глутатиона [10, 11]. Участие свободнорадикального окисления в развитии воспаления определено достаточно давно, и именно это заставило нас включить селен в исследование и попытаться выяснить его роль в процессе воспаления и пролиферативно-дифференцировочной активности клеток кожи при псориазе.

Известно, что селен улучшает процессы дифференцировки клеток за счёт стабилизации белков, активации тканевого дыхания, поддержания функционально активной формы цитохрома С [8]. Биологическая значимость селена в организме человека связана с физиологической активностью селеносодержащих биологических макромолекул и его низкомолекулярных соединений. Отмечено, что в зависимости от концентраций действие молекулярного селена на клетки проявляется снижением их митотической активности и увеличением митотического цикла. Кроме того, соединения селена способствуют формированию нормального соотношения между клетками иммунной системы; связывают ионы тяжелых металлов, вследствие чего препятствуют их взаимодействию с тиоловыми группами белков и

ферментов [10–12]. Вероятно, совокупность данных свойств и привела к получению нами достаточно выраженного антипролиферативного эффекта.

О роли системы глутатиона в метаболизме клеток кожи известно крайне мало. Так как окисленный и восстановленный глутатионы в целом являются участниками окислительно-восстановительной системы любой клетки, донорами сульфгидрильных групп и одними из главных участников антиоксидантной защиты, то, экстраполируясь от известного, можно сказать, что глутатион окисленный стимулирует процессы их дифференцировки, сдвига редокс-потенциал клетки в сторону окисления [10, 11]. Это ведёт к появлению протонов, свободных электронов и способствует образованию активных форм кислорода и, следовательно, может ингибировать пролиферацию кератиноцитов за счёт ускорения запуска процессов дифференцировки и апоптоза [13, 14]. Глутатион окисленный оказывает выраженное влияние на многие ферментативные системы: снижает активность ферментов синтеза гликогена, гликолиза, холестерина, белков, что ведёт к подавлению митотической активности [10].

Сальбутамол — β_2 -адреномиметик. Он оказывает высокоселективное стимулирующее действие на β_2 -клеточные аденилатциклазные адренорецепторы, что ведёт к увеличению концентрации цАМФ [5]. Мы ожидали получить яркий антипролиферативный эффект при использовании данного препарата, однако во всех случаях наблюдений он оказался достаточно скромным. Вероятно, полученные результаты связаны с недостаточной экспрессией рецепторного аппарата на псориазных

кератиноцитах и, что более вероятно, с ограниченными возможностями клеток кожи, изолированных в культуре, к выработке большого количества АТФ и превращению её в цАМФ. Поэтому в данном случае более эффективными оказываются те лиганды, которые предохраняют цАМФ от использования его за счёт блокады ФДЭ (пентоксифиллин, пирроксан), чем те, которые стимулируют его выработку из АТФ (сальбутамол).

Этмозин (этмозина гидрохлорид, морицизин) является производным фенотиазина и относится к фармакологической группе антиаритмических препаратов I класса и используется для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Выбор данного препарата был обусловлен его положительным влиянием на течение псориаза как сопутствующего заболевания у пациентов кардиологического стационара [15].

Мы рассчитывали, что метаболические эффекты этмозина, обусловленные выраженным мембраностабилизирующим действием (за счёт подавления транспорта ионов натрия через «быстрые» натриевые каналы и снижения, таким образом, активности ферментов, участвующих в репликации ДНК), приведут к снижению пролиферативной активности клеток. Одновременно с уменьшением транспорта ионов натрия этмозин снижает интенсивность поступления в клетку кальция, подавляя активацию фосфолипаз и вызывая тем самым противовоспалительный и антигистаминный эффекты (за счёт ингибирования липооксигеназной ферментной системы — продуцента лейкотриенов, являющихся медиаторами воспаления). Препарат уменьшает проницаемость сосудов, снижает активность калликреин-кининовой системы и гиалуронидазы [5, 15].

Однако применение этмозина в липосомальной форме не оказывало антипролиферативного эффекта в культурах кератиноцитов. Практически аналогичная картина была отмечена при применении кальция хлорида и флуороурацила. Кальция хлорид является одним из наиболее часто назначаемых препаратов при псориазе, и его метаболические эффекты хорошо известны. Применяемые парентерально препараты кальция оказывают свое лечебное действие за счёт стимуляции функции коркового и мозгового вещества надпочечников. Резкое повышение концентрации данного катиона в крови приводит к выбросу катехоламинов и, что особенно важно, глюкокортикоидов, вследствие чего происходит уменьшение воспаления, и клеточной пролиферации. При использовании хлорида кальция в культуре клеток антипролиферативный эффект не наблюдался.

Флуороурацил (5-фторурацил), ингибируя фермент тимидилатсинтазу, нарушает синтез ДНК и РНК [5]. Именно от данного соединения мы ожидали наиболее выраженного эффекта. Тем более что цитостатики успешно применяются в схемах лече-

ния псориаза. Лечебное действие данного препарата, возможно, обусловлено только его иммуносупрессивными свойствами [14].

Таким образом, результаты исследований показали, что некоторые из использованных препаратов целесообразно использовать в липосомальной форме в составе наружных средств для лечения вульгарного псориаза.

Результаты влияния смесей липосомальных препаратов на пролиферацию кератиноцитов

Основываясь на результатах проведённых исследований, мы приготовили пять липосомальных лекарственных комбинаций из числа препаратов, наиболее активно подавлявших пролиферацию кератиноцитов:

— смесь № 1 — пентоксифиллин, селенит натрия, пирроксан;

— смесь № 2 — пентоксифиллин, этмозин, селенит натрия;

— смесь № 3 — пентоксифиллин, селенит натрия, сальбутамол, пирроксан;

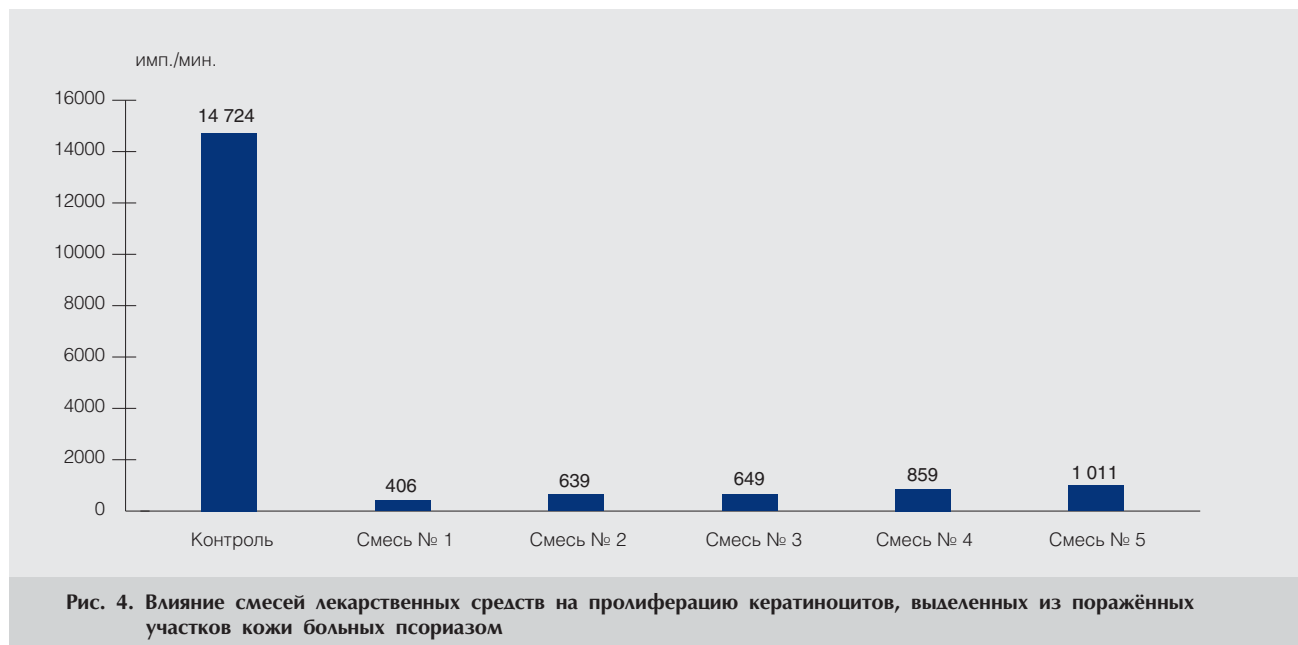
— смесь № 4 — пентоксифиллин, сальбутамол, пирроксан;

— смесь № 5 — пентоксифиллин, селенит натрия.

Полученные липосомальные комбинации исследовались на кератиноцитах, взятых как с поражённых, так и с интактных участков кожи (рис. 4).

Показано, что пролиферация кератиноцитов в культурах клеток, полученных как с патологически изменённых, так и с неизменённых участков кожи больных псориазом, значительно подавлялась ($p < 0,001$) при использовании всех перечисленных смесей, однако наиболее эффективной была смесь № 1, применение которой приводило к уменьшению количества пролиферирующих клеток в 36 и 24 раза соответственно (см. рис. 4; табл. 2). Несколько уступали по активности смеси № 2 и № 3, ингибировавшие пролиферацию в 23,0/18,3 и 22,6/15,0 раза по сравнению с контролем в поражённых/интактных участках соответственно. Несколько хуже, но достаточно эффективно подавляли рост клеток в культурах смеси № 4 и № 5 — в 17,1/12,7 и 14,5/11,8 раза соответственно (см. табл. 2). Как и в случае с изолированными лекарственными препаратами, захват ^3H -тимидина более активно осуществлялся кератиноцитами, выделенными из поражённых участков кожи, что свидетельствует об их более высокой метаболической и митотической активности.

Отмечены также существенные различия между действием смесей в каждой группе ($p < 0,05$), за исключением смесей № 2 и № 3 в кератиноцитах, взятых с поражённых участков, и смесей № 4 и № 5 в культурах, выращенных из клеток непоражённых участков (см. табл. 2).



Из полученных результатов следует, что комбинации из пентоксифиллина, селенита натрия и пирроксана (смесь № 1), а также из пентоксифиллина, селенита натрия и этмозина (смесь № 2) наиболее целесообразны для использования в наружной терапии псориаза, что, вероятно, связано с синергическим усилением механизмов подавления пролиферации.

В каждую из составленных смесей входил пентоксифиллин, как обязательный компонент, обладающий наиболее выраженным эффектом. Как ни странно, хорошие результаты получены с использованием в составе смеси этмозина, который не показал индивидуальной антипролиферативной активности в отношении клеточных культур. Доказатель-

ством синергичного действия препаратов может являться сравнительный анализ между смесями № 2 и № 5, которые отличаются только отсутствием этмозина, но при этом смесь № 5 подавляла пролиферацию почти в 2 раза хуже (см. табл. 2).

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что антипролиферативная активность смесей липосомальных лекарственных препаратов была наиболее выражена там, где не осуществлялось прямого воздействия на выработку цАМФ и, следовательно, на энергетический статус изолированных клеточных систем. Так, смесь № 3 отличалась от смеси № 1 наличием салбутамола, что теоретически должно было усилить антипролиферативный эффект, однако он оказался хуже в 1,6 раза

Таблица 2

Сравнительная характеристика подавления пролиферативной активности культур кератиноцитов смесями липосомальных препаратов

Смесь	Поражённый участок (n = 8)	Непоражённый участок (n = 8)	Кратность уменьшения по сравнению с контролем
1	406,0 ± 32* **	518,0 ± 38* **	36,2/24,0
2	639,0 ± 24*	681,5 ± 25* **	23,0/18,3
3	649,0 ± 35*	825,0 ± 34* **	22,6/15,0
4	859,0 ± 46* **	974,5 ± 27*	17,1/12,7
5	1 011,0 ± 39* **	1 053,0 ± 34*	14,5/11,8

* Изменения статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

** Изменения статистически значимы при сравнении действия смесей внутри групп ($p < 0,05$).

в обеих группах наблюдения. Также наличие сальбутамола в смеси № 4 при отсутствии селенита натрия ещё более ухудшило результат, что, вероятно, можно объяснить как отсутствием комплексного стабилизирующего действия селена на обмен белков и тканевое дыхание, так и цитостатическим эффектом данного иона. Не исключено, что в этих условиях его можно рассматривать как фактор прооксидантной системы, способствующий генерации АФК и угнетению пролиферации.

Выводы

1. Культуры кератиноцитов, взятых из поражённых и непоражённых участков кожи больных псориазом, обладают высокой пролиферативной активностью, которую они способны долгое время поддерживать без добавления специальных ростовых факторов.
2. Проллиферативная активность культур кератиноцитов, взятых с поражённого и непоражённого участков кожи, практически не различается.
3. Самоподдержание культуры кератиноцитов в среде, лишённой фактора роста, свидетельствует о том, что одно или несколько биологически активных веществ, стимулирующих пролиферацию клеток, продуцируются самими кератиноцитами.
4. Хлорид кальция не оказывает прямого антипролиферативного действия на кератиноциты в культурах, а его терапевтическая эффективность, вероятно, обусловлена опосредованным влиянием на другие органы и системы (надпочечники, нервную, иммунную, сердечно-сосудистую системы и др.).
5. Наиболее выраженное антипролиферативное действие оказывают (в порядке убывания): пентоксифиллин, пирроксан, селенит натрия, глутатион окисленный и сальбутамол, предварительно переведённые в липосомальную форму.
6. Комбинации из липосомальных форм пентоксифиллина, селенита натрия и пирроксана, а также из пентоксифиллина, селенита натрия и этмозина наиболее целесообразны для использования в наружной терапии псориаза, так как наиболее эффективно подавляют пролиферацию в культурах кератиноцитов больных псориазом.
7. Лабораторный метод определения чувствительности кератиноцитов большого псориазом к различным препаратам и их смесям может быть использован не только для тестирования лекарств, влияющих на эпидермис, но и для изучения пролиферативно-дифференцировочных процессов других клеток кожи с последующим созданием новых лекарственных средств с целью индивидуализации и оптимизации наружной терапии.

Литература

1. Липосомы в биологических системах: Пер. с англ. Под ред. Г. Грегориадиса, А. Аллисона. — М.: Медицина, 1983, 384 с.
2. Марголис Л.Б., Бергельсон А.Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками. — М.: Наука, 1986, 240 с.
3. Барбинов В.В., Самцов А.В., Атаманчук В.Н., Данилов А.О., Бабкин А.В. Оценка антипролиферативного действия препаратов, включённых в липосомы, на культуру кератиноцитов больных псориазом / Тез. докл. VI Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы лечения в многопрофильных учреждениях», посвящённая 250-летию ВМА и 300-летию СПб. СПб., 2003, с. 181.
4. Васильев А.В., Воротеляк Е.А., Терских В.В. Моделирование регенерации эпидермиса in vitro: совместное действие сыворотки и эпидермального фактора роста // Онтогенез, 1994. Т. 25. С. 74-79.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т. 1, Т. 2. — Изд. 13-е, новое. — Харьков: Торсинг, 1998. — С. 441: 257: 249: 2-456. 376.
6. Беляев Г.М., Рыжко П.П. Псориаз. Псориатическая артропатия. М., «Медпресс-информ», 2005. с
7. Rheinwald J.G., Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes in defined clonal and serum-free culture // J. Invest. Dermatol. — 1975. — Vol. 6. — P. 331-342.
8. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. — М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. — 216 с.
9. Iyengar G.V., Kollmer W.E., Bowen H.G.M. The elements composition of human tissues and body fluids. Weinheim — New-York. Verlag hemie. 1978.
10. Колесниченко Л.С., Манторова Н.С., Шапиро Л.А. Исследование регуляции катехоламинами и цАМФ ферментов обмена тиолов и дисульфидов // Биохимия. — 1987. — Т. 52, Вып. 5. — С. 743-749.
11. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Обмен глутатиона // Успехи биол. химии. — 1990. — Т. 31. — С. 157-179.
12. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы // Успехи совр. биол. — 1993. — Т. 113. Вып. 1. — С. 107-122.
13. Шилов В. Н., Сергиенко В. И. Окислительный стресс кератиноцитов — этиопатогенетический фактор псориаза // Бюл. эксперим. биологии и медицины, 2000, № 4. — 364-369 с.
14. Krueger J.G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with 6 new biologic agents// J - Acad Dermatol. — 2002. Vol. 46. — p. 1-23.
15. Шарапова Г.Я., Короткий Н.Г., Молоденков М.Н. Псориаз (иммуномеханизмы патогенеза и методы лечения). — М.: Медицина, 1989. — 224 с.

NEW!

15 февраля 2009 года, Москва,
Торгово-промышленная палата РФ,
ул. Ильинка, 6 (Малый конференц-зал)

Международный однодневный курс по дерматоскопии

в рамках VIII Международного конгресса по эстетической медицине им. Евгения Лапутина
(объединенный конгресс Общества Эстетической Медицины и KOSMETIK international)

Международный курс по дерматоскопии состоится в виде краткосрочного ознакомительного занятия, которое проведет ведущий мировой специалист в этой области, профессор Х. Питер Сойер (Австралия).



Доктор **Х. Питер Сойер** – профессор и председатель кафедры дерматологии Квинслендского Университета (Брисбен, Австралия), президент и основатель Международного общества дерматоскопии (IDS), президент и основатель Международного общества теледерматоскопии (ISTD). Доктор Сойер является членом многих других международных и национальных научных обществ, он признанный мировой специалист в области дерматоскопии. Доктор Сойер – автор 5 книг, около 260 публикаций, а также 390 докладов на различных научных конференциях по всему миру.

На занятии пройдет обучение основам дерматоскопии, а также некоторым узконаправленным аспектам.

Программа курса:

10.00 – 11.30 Основы дерматоскопии

Перерыв

12.00 – 13.30 Системный анализ в диагностике невусов и меланом

Перерыв

14.00 – 15.30 Дерматоскопия немеланомных поражений

Перерыв

16.00 – 17.30 Интересные случаи из практики

Курс позволяет приобрести практические навыки диагностики различных новообразований кожи при помощи дерматоскопа.

Слушатели курса получают пакет информационных материалов с изображением клинических примеров и сертификат международного образца.

Стоимость билета – 9 250 руб.

Скидки:

- слушателям VIII Международного конгресса по эстетической медицине им. Е. Лапутина, купившим билеты на 4 дня – 10%;
- членам Общества Эстетической Медицины – 15%.

Оргкомитет конгресса:

109316, Москва, Остаповский пр-д., 3, стр. 27.

Тел./факс: +7 (495) 937-13-18/19/21

E-mail: expo@ki-expo.ru, www.ki-expo.ru

Курс состоится при поддержке
Международного общества дерматоскопии (IDS)



НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА. ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ

В.В. ДУБЕНСКИЙ, ВЛ.В. ДУБЕНСКИЙ

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

V.V. DUBENSKY, VL.V. DUBENSKY

ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия Росздрава»

В статье представлены литературные и собственные данные по эпидемиологии, этиопатогенезу и методам диагностики опухолей кожи. Приведены основные классификации новообразований кожи. Статья иллюстрирована 14 рисунками. Приведены 35 источников литературы.
Ключевые слова: новообразования кожи, этиопатогенез, диагностика.

The article presents reference and author's materials on epidemiology and etiopathogenesis as well as methods of skin tumor diagnostics. It also presents key classifications of skin tumors.
The article features 14 figures. As many as 35 references are cited.
Key words: skin neoplasms, etiopathogenesis, diagnostics.

Актуальность проблемы. В последние годы вопросы диагностики и лечения новообразований кожи вызывают большой интерес у широкого круга специалистов (дерматологов, хирургов и онкологов), что обусловлено как абсолютным ростом числа больных с различными формами опухолей кожи, так и появлением новых аппаратных методик, позволяющих достаточно быстро (и в большинстве случаев эффективно) удалить образование. Одновременно возрос интерес пациентов к устранению косметических дефектов, обусловленных новообразованиями, особенно при локализации их в косметически значимых зонах [11]. Это связано как с популяризацией настоящей проблемы в средствах массовой информации, так и с обильной рекламой медицинских организаций, предлагающей «безболезненно и без следов» избавиться от нежелательных образований кожи. При этом лечение не всегда оказывается эффективным, а результат его эстетически приемлемым [2, 6, 12].

В то же время диагностика некоторых форм базально-клеточного рака, приобретенных невусов и меланомы кожи может вызвать объективные трудности, нередко приводя к ошибкам, что в свою очередь может привести к неверной тактике лечения [31]. Различные подходы к показаниям и методике удаления опухолей кожи у представителей различных специальностей имеют как

позитивные, так и негативные стороны. Проблема междисциплинарного взаимодействия в клинической дерматоонкологии в настоящее время является чрезвычайно актуальной. Большинство новообразований кожи в той или иной степени выходят за рамки узких клинических специальностей и находятся на стыке двух и более дисциплин [26].

Эпидемиология. Статистические данные свидетельствуют о росте ежегодного числа обращений по поводу новообразований кожи. Так, в 2005 г. этот показатель был в 1,8 раза больше, чем в 1997 г. [21]. Очевидно, что обращаемость пациентов по поводу новообразований кожи велика и имеет стойкую тенденцию к росту, однако распределение новообразований в зависимости от их гистогенетической природы остается стабильным. Так, по данным С.М. Никоновой и С.В. Ключаревой, первое место принадлежит опухолям эпителиального происхождения и четвертое место — пигментным новообразованиям [21]. Нами получены сходные результаты, однако в группе лиц, самостоятельно обратившихся с жалобами на наличие опухолей кожи, второе место по частоте занимают опухоли меланоцитарной системы, включающие врожденные и приобретенные невусы [15].

Высокая частота обращений по поводу меланоопасных невусов внушает тревогу, т. к. не менее чем в 50% (по данным некоторых авторов, в 70%) случаев меланома развивается на фоне меланоцитарного невуса — доброкачественной опухоли меланогенной системы, встречающейся у 3/4 представителей европеоидной расы [5, 8, 9]. Ранняя

диагностика меланомы во многом сводится к ее отличию от меланоцитарного невуса, что в ряде случаев является достаточно сложной задачей [3, 10, 32].

Неменьшую настороженность вызывает высокий уровень и продолжающийся рост первично регистрируемой заболеваемости раком кожи. Так, в период с 1990 по 2000 г. в общей структуре онкологической заболеваемости населения России злокачественные новообразования кожи занимали третье место (от 10,4 до 12%) [20]. Согласно статистическим данным, опубликованным в 2006 г. в журнале «Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН», в 2004 г. в общей структуре онкологической заболеваемости мужчин опухоли кожи (немеланомные злокачественные опухоли) составили 9,5% и заняли третье место после рака легкого и желудка; женщин — 13,5%, что соответствовало второму месту после рака молочной железы; в 2000 г. эти показатели были на уровне 8,6 и 12,7%, соответственно [7, 23].

Из впервые выявленных случаев злокачественных новообразований в 2006 г. 67 070 (14,1%) случаев приходится на злокачественные новообразования кожи. В структуре злокачественных новообразований кожи на первом месте стоят «другие злокачественные новообразования кожи» (84,0%), которые не расшифрованы по нозологическим единицам в формах государственного статистического наблюдения (в соответствии с МКБ-10), на втором — меланома кожи (11,0%), на третьем — «злокачественные новообразования соединительной и других мягких тканей» (5,0%) [23].

Настораживает рост заболеваемости меланомой кожи. Так, в 2006 г. в Российской Федерации были выявлены 7364 случая меланомы кожи, что составило 5,2 на 100 000 населения. В динамике за 2000–2006 гг. заболеваемость меланомой кожи увеличилась на 18,2%. На конец 2006 г. на диспансерном учете по поводу меланомы кожи в онкологических учреждениях страны состояло 56 511 человек (39,6 случая на 100 000 населения). В динамике за 7 лет интенсивный показатель распространенности меланомы кожи возрос на 34,7% (рис. 1) [23].

Одним из основных показателей, определяющих прогноз течения меланомы кожи, является давность заболевания на момент диагностики. Так, в 2006 г. в 64,9% случаях меланома кожи была диагностирована на 1–2-й стадии заболевания, в 21,3% — на 3-й стадии, в 10,5% — на 4-й стадии. В 3,3% случаев стадия заболевания установлена не была [23].

Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, соединительной и других мягких тканей, а также меланомой кожи в Российской Федерации в динамике за последние 7 лет свидетельствует о тенденции их роста. В целом по России произошел рост показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, соединительной и других мягких тканей в 1,1 раза [7,23].

Учитывая это, необходимо повысить онкологическую настороженность в отношении злокачественных опухолей кожи со стороны специалистов первичного звена оказания медицинской помощи с расширением профилактических осмотров, позволяющих своевременно выявлять новообразования кожи и проводить адекватное лечение [10, 23].

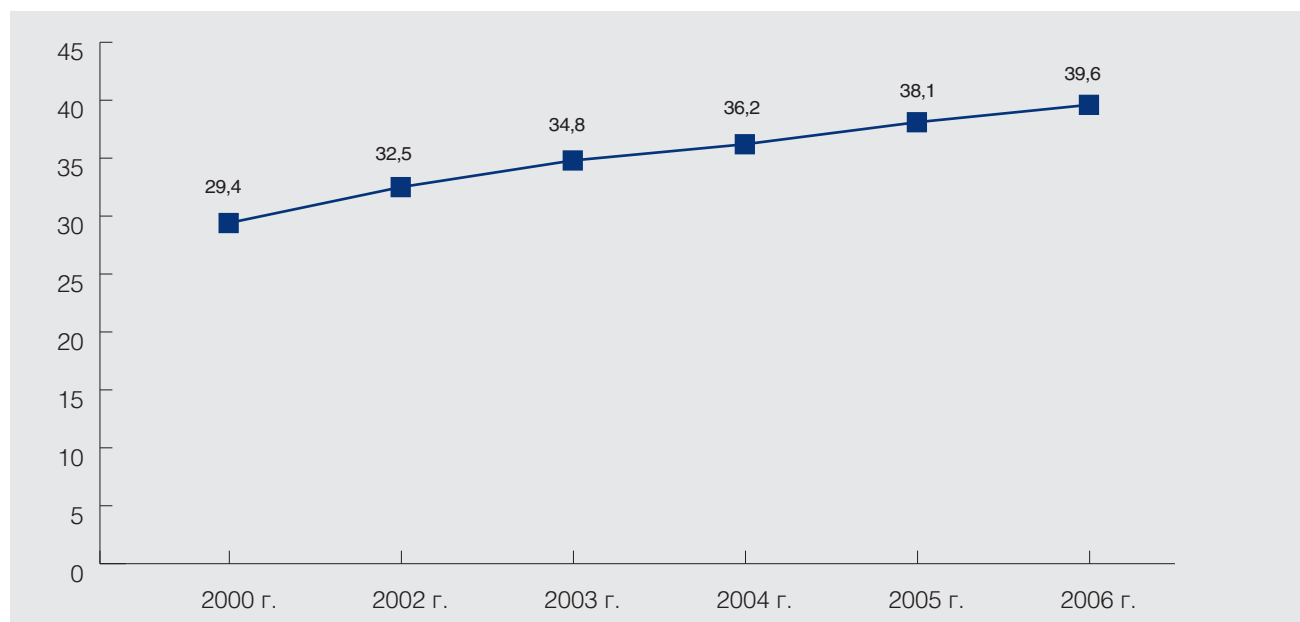


Рис. 1. Динамика показателя распространенности меланомы кожи за период 2000–2006 гг. (на 100 000 населения)

Особое внимание следует уделять изучению новообразований кожи, их диагностике и профилактике на тематических занятиях последипломного образования для врачей дерматовенерологов, косметологов и других специалистов.

Некоторые аспекты этиологии и патогенеза опухолей кожи

Эпидермис человека состоит из слоев, отличающихся друг от друга, в каждом из которых могут формироваться доброкачественные и злокачественные неопластические процессы [27].

При экспериментальных и эпидемиологических исследованиях установлено, что эпидермальный онкогенез может возникнуть в ответ на различные эндогенные и экзогенные факторы, среди которых необходимо выделить: ультрафиолетовое излучение, воздействие ионизирующих излучений, химических канцерогенов, механических повреждений кожи, вирусных инфекций, а также дисфункции иммунной и эндокринной систем [20].

Среди экзогенных факторов в качестве основных рассматриваются ультрафиолетовое облучение (УФО) и химические вещества. Под воздействием этих факторов происходит активация кератиноцитов, вследствие чего усиливается продукция определенных цитокинов и факторов роста. Физический стимул, связанный с повреждением кожи, может явиться промотором развития канцерогенеза. Вместе с тем установлено, что УФО оказывает влияние на иммунокомпетентные клетки кожи, вызывая стимуляцию ряда цитокинов и факторов роста, наряду с прямым действием УФ-В на ДНК клеток. Наибольшее повреждающее действие оказывают лучи УФ-В спектра, но на клеточном уровне различные хромофоры способны адсорбировать также энергию УФ-А и генерировать свободные радикалы, повреждающие мембранные липиды и белки, вызывающие деструкцию ДНК. При этом 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 УФ-А или даже субэритемные дозы также способны образовывать пиримидиновые димеры и вызывать повреждения ДНК, что приводит к мутации клетки [1, 5, 20].

Чувствительность кожи к солнечному свету зависит от ее типа. По чувствительности к солнечному свету различают 6 типов кожи, при этом рак кожи возникает под действием лучистой энергии солнца преимущественно у лиц со светочувствительностью кожи I и II типов [4, 5].

Рак кожи может возникнуть и в результате воздействия химических канцерогенов (углеводородов нефти и каменного угля, соединений мышьяка и др.). Использование при лечении некоторых заболеваний фотоактивных агентов (каменноугольного

дегтя, 8-метоксипсораленов, гематопорфиринов) в сочетании с облучением кожи УФ-А также приводит к повышению риска развития рака кожи. Использование экспериментальных моделей выявило множество медиаторов, участвующих в канцерогенезе, обусловленном химическими продуктами. В основном они сходны с медиаторами, которые выделяются клетками при воздействии на кожу УФО, и представлены группой провоспалительных цитокинов [1].

Вирусиндуцированный онкогенез имеет особое значение в связи с распространенностью и особенностью жизненного цикла вирусов. Особый интерес среди онковирусов представляет вирус папилломы человека (ВПЧ).

Использование современных алгоритмов диагностики и широкое внедрение молекулярно-биологических методов исследования позволило обнаружить уже более 200 генотипов ВПЧ, различающихся по эпидемиологической роли.

ВПЧ инфицирует базальные эпителиальные клетки, причем разные типы вируса отличаются тропностью к различным тканям: одни ассоциированы с поражением кожных покровов (кожа кистей, стоп и лица), другие инфицируют слизистые оболочки полости рта, глотки, воздухоносных путей и аногенитальной области или конъюнктиву глаз. Исходя из степени ассоциации с цервикальной неоплазией (ЦН) и другими злокачественными новообразованиями, а также способности индукции канцерогенеза, выделяют ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска. В группу вирусов высокого онкогенного риска также входят типы вируса, которые достаточно редко выявляются при раке, однако наиболее часто связаны с развитием дисплазий различной степени, что позволило выделить их в отдельную группу — «ВПЧ среднего онкогенного риска» [11, 13, 18].

Трансформирующим и канцерогенным потенциалом обладают продукты ранних генов ВПЧ — E6 и E7 и в меньшей степени E5. Механизм функционирования генов E6 и E7 сводится к взаимодействию продуктов этих генов с продуктами клеточных генов-супрессоров опухолевого роста p53 и Rb с последующей инактивацией последних, приводя к неконтролируемому росту инфицированных клеток и накоплению в них геномных мутаций. Установлено, что аффинность белков E6 и E7 к p53 и Rb существенно различается у высокоонкогенных и низкоонкогенных типов ВПЧ [11, 13, 18].

В ряде исследований показано наличие ДНК ВПЧ в тканях как абсолютно доброкачественных эпителиальных образований, так и в злокачественных опухолях (плоскоклеточный и базально-клеточный рак кожи) [18].

Иммунологический надзор за опухолевыми клетками в организме осуществляется преимущественно посредством клеточного иммунитета опосредованного CD8 лимфоцитами, что обеспечивает раз-

вите неопластических процессов при различных формах первичных и вторичных Т-клеточных иммунодефицитов [25].

Классификация опухолей кожи

Многообразие нозологических форм опухолей и пороков развития кожи, сложность строения и дифференцировки приводят к серьезной проблеме систематизации и классификации этих образований [5]. Дополнительные трудности обусловлены тем, что у многих нозологических форм в литературе встречается множество синонимов (нередко в зависимости от точки зрения автора на гистогенез, морфологию и характер роста опухоли) [27].

Опухоли могут возникать в эпидермисе, мягкотканых компонентах дермы, придатках кожи и подкожной жировой клетчатке. Как и в других органах, новообразования кожи разделяют на доброкачественные, злокачественные и пограничные. Опухоли кожи могут быть как органоспецифичными, так и наблюдаться в других органах, представлять собой признаки системного заболевания или носить метастатический характер [5].

Очевидно, для того чтобы классификация удовлетворяла всех специалистов, заинтересованных проблемой опухолей кожи, в ее основу должен быть положен этиопатогенетический принцип. Однако в настоящее время в связи с неясностью этиологии и патогенеза большинства опухолей наиболее часто используются гистологический и гистогенетические подходы [5, 27]. Так, в основе клинико-морфологической классификации эпителиальных новообра-

зований и пороков развития кожи Б.А. Беренбейна (1996) использована частично измененная и дополненная классификация А.К. Апатенко (1973). Однако в этой классификации не нашли отражения неэпителиальные опухоли и опухолеподобные поражения кожи, что в некоторой степени было исправлено в клинико-морфологической классификации Б.А. Беренбейна и А.М. Вавилова (1999) и дополнено В.В. Дубенским (2002) новообразованиями кожи и слизистых оболочек, обусловленными папилломавирусной инфекцией [11].

Частично нерешенные вопросы классификации Б.А. Беренбейна (1996) и Б.А. Беренбейна и А.М. Вавилова (1999) отражены во втором издании «Гистологической классификации опухолей кожи» ВОЗ (1996). Одним из существенных недостатков этой классификации стало отсутствие самостоятельного раздела «предраковые состояния». В новой редакции «Гистологической классификации опухолей кожи» ВОЗ (2006) раздел «предраковые состояния» по-прежнему отсутствует, структура новой классификации незначительно изменена при сохранении того же объема [5, 17, 27].

На наш взгляд, все из вышеперечисленных классификаций имеют те или иные недостатки, однако вполне приемлемы для использования в клинической практике, дополняя друг друга. Для увеличения доступа специалистов приводим классификации опухолей кожи Б.А. Беренбейна и А.М. Вавилова (1999), В.В. Дубенского (2002) и второе издание «Гистологической классификации опухолей кожи» ВОЗ (1996) [5, 11, 27].

**Клинико-морфологическая классификация опухолей кожи
Б.А. Беренбейна, А.М. Вавилова (1999) и В.В. Дубенского (2002)**

I. Эпителиальные опухоли		
1.	Пороки развития кожи	папилломатозный порок развития (ихтиозиформный, бородавчатый невус); комедоновый невус (угревидный невус); эпидермальная киста; волосяная киста (сальная киста); дермоидная киста.
2.	Доброкачественные опухоли эпидермиса невыясненной этиологии	папиллома; себорейный кератоз; старческая кератома; кожный рог; кератоакантома; карциноидный папилломатоз кожи Готтрона.
II. Доброкачественные опухоли и пороки развития придатков кожи		
		сирингома; сосочковая сирингоцистаденома; эккринная спираденома; эккринная порома; гидраденома папиллярная; фолликулярная кератома; трихоэпителиома (аденоидно-кистозная эпителиома Брука); цилиндрома.

III. Добракачественные опухоли, обусловленные папилломавирусной инфекцией		
		подошвенные бородавки; вульгарные бородавки на руках; плоские бородавки; папилломы мясников; нитевидные бородавки (акрохорды); аногенитальные бородавки (остроконечные кондиломы); папилломы гортани (респираторный папилломатоз).
IV. Предраковые заболевания		
1.	Вирусной этиологии	верруциформная эпидермодисплазия Левандовского–Лютца; бовеноидный папулез; гигантская кондилома Бушке–Левенштейна.
2.	Обусловленные врожденной повышенной чувствительностью к ультрафиолетовым лучам и вызванные радиацией	ксеродерма пигментная; солнечный кератоз; дерматит радиационный.
3.	Внутриэпидермальный рак	болезнь Боуэна; эритроплазия Кейра; экстрамаммарная болезнь Педжета.
V. Меланоцитарные невусы		
1.	Меланомонеопасные невусы	пигментный внутридермальный («родимое пятно»); пограничный; сложный (смешанный); невус Шпиц; голубой; гало-невус (Сеттона); Оты; Ито; Беккера; папилломатозный.
2.	Меланомоопасные невусы	диспластический невус; врожденный невоклеточный; меланоз предраковый ограниченный Дюбрея.
VI. Злокачественная меланома		
VII. Базально-клеточный рак кожи		
1.	Опухолевая форма	крупноузловая; конглобированная; бородавчатая; мелкоузловая; опухолево-язвенная.
2.	Язвенная форма	разъедающая язва Джекоба; прободающая базалиома.
3.	Поверхностная форма	экземоподобная; склеродермоподобная (рубцово-атрофическая); пигментная базалиома.
VIII. Синдром невоидной базально-клеточной эпителиомы (синдром Горлина–Гольца)		
IX. Плоскоклеточный рак		
		инфильтративно-язвенная форма; папиллярная форма.
X. Опухоли кожи мезенхимального происхождения		
		фиброма; дерматофиброма; дерматофибросаркома взбухающая Дарье–Феррана; лейомиома.
XI. Опухоли кровеносных и лимфатических сосудов		
		гемангиома; ангиокератома; лимфангиома; ботриомиома.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ (ВОЗ, 1996, с сокращениями)

1. МЕЛАНОЦИТАРНЫЕ ОПУХОЛИ

1.1. Доброкачественные опухоли (невусы)

- 1.1.1. Обычные (вульгарные) приобретенные меланоцитарные невусы
 - 1.1.1.1. Lentigo simplex
 - 1.1.1.2. Пограничный меланоцитарный невус
 - 1.1.1.3. Смешанный меланоцитарный невус
 - 1.1.1.4. Дермальный меланоцитарный невус

Варианты приобретенных невусов

- 1.1.1.5. Гало-невус
- 1.1.1.6. Смешанный (комбинированный) невус
- 1.1.1.7. Глубоко пенетрирующий невус
- 1.1.1.8. Рецидивирующий (повторный) меланоцитарный невус
- 1.1.2. Веретенноклеточные и эпителиоидноклеточные невусы
 - 1.1.2.1. Spitz невус
 - 1.1.2.2. Пигментный веретенноклеточный невус Рида (Reed)
- 1.1.3. Голубые невусы
 - 1.1.3.1. Простой голубой невус
 - 1.1.3.2. Клеточный голубой невус
- 1.1.4. Дермальные меланоцитозы
 - 1.1.4.1. Невус Оты (Ota)
 - 1.1.4.2. Невус Ито (Ito)
 - 1.1.4.3. Монгольское пятно
- 1.1.5. Врожденные меланоцитарные невусы
 - 1.1.5.1. Маленькие врожденные невусы
 - 1.1.5.2. Промежуточные и гигантские врожденные невусы
 - 1.1.5.3. Пролиферативные дермальные изменения во врожденных невусах
- 1.1.6. Диспластические меланоцитарные невусы
 - 1.1.6.1. Пограничные и смешанные диспластические невусы

1.2. Злокачественные опухоли (меланомы и родственные поражения)

- 1.2.1. Поверхностно-распространяющаяся меланома
- 1.2.2. Злокачественное лентиго
- 1.2.3. Меланома типа злокачественного лентиго (*lentigo maligna melanoma*)
- 1.2.4. Узловая нодулярная меланома
- 1.2.5. Меланома с неклассифицируемым эпидермальным компонентом
- 1.2.6. Акрально-лентигинозная меланома
- 1.2.7. Лентигинозная меланома слизистых поверхностей
- 1.2.8. Десмопластическая меланома
- 1.2.9. Нейротропная меланома

- 1.2.10. Злокачественный голубой невус
- 1.2.11. Меланома во врожденных меланоцитарных невусах
- 1.2.12. Минимально-отклоненная меланома
- 1.2.13. Светлоклеточная саркома
- 1.2.14. Злокачественная меланоцитарная шваннома

1.3. Неопухолевые пигментации

- 1.3.1. Эфелиды
- 1.3.2. Солнечное (лучевое) лентиго
- 1.3.3. Меланоз слизистых оболочек (генитальный лентигиноз)
- 1.3.4. Пятно «*Cafe au lait*» («кофе с молоком»)

2. ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

2.1. Доброкачественные опухоли

- 2.1.1. Эпидермальные опухоли
 - 2.1.1.1. Эпидермальный невус
 - 2.1.1.2. Себорейный кератоз
 - 2.1.1.3. Светлоклеточная акантома
 - 2.1.1.4. Фиброэпителиальный полип
 - 2.1.1.5. Бородавчатая дискератома (изолированный фолликулярный дискератоз)
 - 2.1.1.6. Лучевой кератоз (солнечный кератоз)
 - 2.1.1.7. Кератоакантома
 - 2.1.1.8. Доброкачественный лишаявидный (lichenoid) кератоз (кератоз, подобный плоскому лишая)
- 2.1.2. Бородавчатые (связанные с вирусом) поражения
 - 2.1.2.1. Простая бородавка
 - 2.1.2.2. Подошвенная (*plantaris*) бородавка
 - 2.1.2.3. Плоская бородавка
 - 2.1.2.4. Остроконечная кондилома
 - 2.1.2.5. Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна (Buschke, Lowenstein)
 - 2.1.2.6. Бовеноидная папула
 - 2.1.2.7. Контагиозный моллюск

2.2. Злокачественные опухоли

- 2.2.1. Плоскоклеточная карцинома
 - 2.2.1.1. Веретенноклеточный плоскоклеточный рак
 - 2.2.1.2. Акантолитический плоскоклеточный рак
 - 2.2.1.3. Бородавчатый плоскоклеточный рак
 - 2.2.1.4. Плоскоклеточный рак с образованием рога
 - 2.2.1.5. Лимфоэпителиальный плоскоклеточный рак
- 2.2.2. Базально-клеточный рак

- 2.2.2.1. Мультифокальный поверхностный базально-клеточный рак (поверхностная мультицентрическая)
- 2.2.2.2. Нодулярный базально-клеточный рак (солидная, железисто-кистозная)
- 2.2.2.3. Инфильтрирующий базально-клеточный рак
 - 2.2.2.3.1. Несклерозирующий
 - 2.2.2.3.2. Склерозирующий (десмопластический, морфеа)
- 2.2.2.4. Фиброэпителиальный базально-клеточный рак
- 2.2.2.5. Базально-клеточный рак с придатковой дифференцировкой
 - 2.2.2.5.1. Базально-клеточный рак с фолликулярной дифференцировкой
 - 2.2.2.5.2. Базально-клеточный рак с сальной дифференцировкой
 - 2.2.2.5.3. Базально-клеточный рак с эккринной дифференцировкой
- 2.2.2.6. Базально-клеточный рак с плоскоклеточной дифференцировкой
- 2.2.2.7. Кератотический базально-клеточный рак
- 2.2.2.8. Пигментный базально-клеточный рак
- 2.2.2.9. Базально-клеточный рак с базально-клеточным невоидным синдромом
- 2.2.2.10. Микронодулярный базально-клеточный рак

2.2.3. Метатиллический рак кожи

3. ОПУХОЛИ ПРИДАТКОВ

3.1. Эккринные опухоли

- 3.1.1. Доброкачественные опухоли
 - 3.1.1.1. Папиллярная киста
 - 3.1.1.2. Гидрокистома (эккринная цистаденома)
 - 3.1.1.3. Папиллярная эккринная аденома
 - 3.1.1.4. Сирингома
 - 3.1.1.5. Смешанная опухоль кожи (хондроидная сирингома)
 - 3.1.1.6. Эккринная порома
 - 3.1.1.7. Сирингофиброаденома
 - 3.1.1.8. Нодулярная гидраденома (эккринная акроспирома, светлоклеточная гидраденома)
 - 3.1.1.9. Эккринная спираденома
 - 3.1.1.10. Цилиндрома
- 3.1.2. Злокачественные опухоли
 - 3.1.2.1. Склерозирующий рак протоков потовых желез (сирингоматозный рак, микрокистозный придатковый рак)
 - 3.1.2.2. Злокачественная смешанная опухоль кожи (злокачественная хондроидная сирингома)
 - 3.1.2.3. Порокарцинома

- 3.1.2.4. Злокачественная нодулярная гидраденома
- 3.1.2.5. Злокачественная эккринная спираденома
- 3.1.2.6. Муцинозная эккринная карцинома
- 3.1.2.7. Аденоидно-кистозный эккринный рак
- 3.1.2.8. Агрессивная папиллярная аденома/аденокарцинома пальцев

3.2. Апокринные опухоли

- 3.2.1. Доброкачественные опухоли
 - 3.2.1.1. Апокринная цистаденома (гидрокистома)
 - 3.2.1.2. Гидраденома папиллиформная
 - 3.2.1.3. Сирингоцистаденома папиллиформная
 - 3.2.1.4. Апокринная аденома
 - 3.2.1.5. Цилиндрома
- 3.2.2. Злокачественные опухоли
 - 3.2.2.1. Апокринная аденокарцинома

3.3. Опухоли сальных желез

- 3.3.1. Доброкачественные опухоли
 - 3.3.1.1. Аденома сальных желез (себоцейная)
 - 3.3.1.2. Себоцейная эпителиома
- 3.3.2. Злокачественные опухоли
 - 3.3.2.1. Себоцейная карцинома
- 3.3.3. Пилосебоцейные гиперплазии и гамартомы
 - 3.3.3.1. Фолликулярные невусы
 - 3.3.3.2. Себоцейный невус
 - 3.3.3.3. Гиперплазия сальных желез

3.4. Опухоли волосяных фолликулов

- 3.4.1. Доброкачественные опухоли
 - 3.4.1.1. Коническая акантома воронки волосяного фолликула (расширение пор)
 - 3.4.1.2. Акантома волосяного влагалища
 - 3.4.1.3. Трихолеммома
 - 3.4.1.4. Опухоль фолликулярной воронки
 - 3.4.1.5. Трихоэпителиома
 - 3.4.1.6. Трихофолликулома
 - 3.4.1.7. Пиломатрикса
 - 3.4.1.8. Волосяная опухоль (пролиферирующая трихолеммальная киста)
- 3.4.2. Злокачественные опухоли
 - 3.4.2.1. Трихолеммокарцинома
 - 3.4.2.2. Злокачественная трихоматрикса (матриксомальная карцинома)
- 3.4.3. Фолликулярные кисты
 - 3.4.3.1. Киста воронки
 - 3.4.3.2. Трихолеммальная киста (волосяная киста)
 - 3.4.3.3. Стеатокистома множественная (multiplex)
 - 3.4.3.4. Дермоидная киста
 - 3.4.3.5. Эруптивная волосяная (велюсная) киста
- 3.4.4. Опухоли пилосебоцейной мезенхимы
 - 3.4.4.1. Фолликулярная фиброма (триходискома, перифолликулярная фиброма)

4. БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА

4.1. Маммарная болезнь Педжета

4.2. Экстрамаммарная болезнь Педжета

5. КОЖНЫЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ОПУХОЛИ

5.1. Кожные Т-клеточные лимфомы

- 5.1.1. Грибовидный микоз
- 5.1.2. Синдром Сезари
- 5.1.3. Педжетоидный ретикулез (болезнь Woringer-Kollar)
- 5.1.4. Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых

5.2. Кожная В-клеточная лимфома

5.3. Кожная плазмочитома

5.4. Кожная лимфома, плеоморфный вариант

- 5.4.1. Т-иммунобластная лимфома
- 5.4.2. Крупноклеточная анапластическая лимфома

5.5. Диспластические лимфоцитарные пролиферации (лимфоматоидные васкулиты)

- 5.5.1. Лимфоматоидный папулез
- 5.5.2. Лимфоматоидный гранулематоз
- 5.5.3. Ангиоиммунобластная лимфаденопатия

5.6. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (гистиоцитоз X)

5.7. Регрессирующий атипичный гистиоцитоз

5.8. Мастоцитоз

5.9. Кожная лейкемия

6. СОСУДИСТЫЕ ОПУХОЛИ

6.1. Доброкачественные опухоли

- 6.1.1. Капиллярная гемангиома
- 6.1.2. Кавернозная гемангиома
- 6.1.3. Ангиокератома
- 6.1.4. Бородавчатая кератотическая гемангиома
- 6.1.5. Пучковая гемангиома
- 6.1.6. Веретеночклеточная ангиоэндотелиома
- 6.1.7. Гломусная опухоль
- 6.1.8. Гломангиома

6.2. Злокачественные опухоли

- 6.2.1. Саркома Капоши
- 6.2.2. Ангиосаркома

6.3. Сосудистые мальформации

- 6.3.1. Невус flammens (пламенеющий)
- 6.3.2. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия
- 6.3.3. Ангиома серпингинозная (serpinginosum)

6.4. Сосудистые гиперплазии

- 6.4.1. Акроангиодерматиты
- 6.4.2. Внутрисосудистая папиллярная эндотелиальная гиперплазия
- 6.4.3. Бациллярный ангиоматоз
- 6.4.4. Пиогенная гранулема (дольчатая гемангиома, гемангиома типа грануляционной ткани)
- 6.4.5. Ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией (эпителиоидная гемангиома)

7. ОПУХОЛИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ

7.1. Доброкачественные опухоли

- 7.1.1. Капиллярная лимфангиома
- 7.1.2. Кавернозная гемангиома
- 7.1.3. Кистозная гемангиома (цистома)

7.2. Злокачественные опухоли

- 7.2.1. Лимфангиосаркома (злокачественная лимфангиоэндотелиома)

8. КОЖНЫЕ ФИБРОГИСТИОЦИТАРНЫЕ ОПУХОЛИ

8.1. Доброкачественные опухоли

- 8.1.1. Доброкачественная фиброзная гистиоцитома (дерматофиброма, гистиоцитома, склерозирующая гемангиома)
 - 8.1.1.1. Клеточная доброкачественная фиброзная гистиоцитома
 - 8.1.1.2. Аневризмальная доброкачественная фиброзная гистиоцитома
 - 8.1.1.3. Эпителиоидная доброкачественная фиброзная гистиоцитома
 - 8.1.1.4. Атипичная (псевдосаркоматозная) доброкачественная фиброзная гистиоцитома
- 8.1.2. Дерматомиофиброма
- 8.1.3. Доброкачественная (ювенильная) ксантогранулема
- 8.1.4. Ретикулогистиоцитома
- 8.1.5. Ксантома

8.2. Злокачественные опухоли

- 8.2.1. Атипичная фиброксантома
- 8.2.2. Дерматофибросаркома protuberans
- 8.2.3. Злокачественная фиброзная гистиоцитома

8.3. Ангиофиброматозные пролиферации

Диагностика. Новообразования кожи являются теми опухолями, которые можно определить визуально. Несмотря на это, их диагностика сложна как для онкологов, не имеющих достаточного опыта интерпретации кожного процесса, так и для дерматологов, которые должны отличить неопластический процесс от множества других поражений кожи, однако не всегда проявляют онкологическую настороженность [5].

Учитывая выраженную зависимость результатов лечения злокачественных опухолей от стадии заболевания, а также довольно высокий риск развития рецидивов и прогрессирования процесса, в диагностике этих процессов выделяют: раннюю диагностику, онкологическую настороженность и гипердиагностику [5, 24]. Различают три уровня диагностики злокачественных опухолей: ранняя, своевременная и поздняя.

Ранняя диагностика. Выяснение клинических симптомов опухоли и применение специальных диагностических методов необходимо для постановки в кратчайшие сроки диагноза злокачественного новообразования и выбора оптимального метода лечения. О ранней диагностике говорят в тех случаях, когда диагноз злокачественного новообразования установлен на стадии рак *in situ* или в I клинической стадии заболевания. При этом подразумевается, что адекватное лечение должно привести к выздоровлению пациента.

Своевременным является диагноз, поставленный на II и в некоторых случаях на III стадии процесса, так как предпринятое лечение позволяет полностью излечить пациента от онкологического заболевания, но добиться этого удается только у части больных, тогда как другие в ближайшие месяцы или годы могут погибнуть от прогрессирования процесса [24].

Поздняя диагностика (установление диагноза на III–IV стадии онкологического заболевания) свидетельствует о принципиальной невозможности излечения пациента и по существу предопределяет его дальнейшую судьбу. Естественно, выявить злокачественную опухоль необходимо как можно быстрее, так как ранняя диагностика позволяет добиться значительно лучших результатов лечения. Целенаправленное лечение при онкологическом заболевании должно быть начато в течение 2 нед. с момента диагностики. При первом уровне инвазии меланомы (толщина опухоли 0,74 мм) в 10-летнем периоде выживаемость пациента составляет практически 100%, а при пятом (5 мм и более) — 38% [29, 30].

Онкологическая настороженность. При обследовании пациента и выявлении определенных клинических симптомов врачу необходимо задать себе вопрос: «Могут ли эти симптомы быть проявлением злокачественной опухоли?» В дальнейшем это необходимо подтвердить либо исключить. Таким образом, у каждого врача должна быть онкологическая настороженность, которая включает: знание симптомов прекарцинозов и злокачественных опухолей в ранних стадиях и методов их лечения; принципов организации онкологической помощи, для своевременного направления больного с подозрением на злокачественную опухоль к онкологу (для специфического лечения); тщательное соблюдение схемы обследования больного при исключении возможного онкологического заболевания; правильная деонтологическая тактика (при подозрении на опухоль кожи проведение тщательной проверки диагноза); особое внимание к пациентам с неясной клинической картиной в связи с возможностью нетипичного проявления опухоли [5, 31].

Следовательно, во избежание ошибок при диагностике новообразований кожи, особенно злока-



(a)



(б)

Рис. 2. Волосяная киста кожи левой щеки (а) и волосистой части головы (б)

чественных, необходимо неустанно повышать онкологическую настороженность практических врачей-дерматологов, отказываясь от необоснованного оптимизма и в каждом трудном для диагностики случае подозревать возможность злокачественной опухоли кожи.

Принцип гипердиагностики. При диагностике злокачественных новообразований во всех сомнительных случаях принято ставить более грозный диагноз и предпринимать более радикальные способы лечения. Такой подход получил название гипердиагностики. Принцип гипердиагностики, безусловно, должен применяться в разумных пределах. Но если существует вероятность ошибки, всегда рациональнее подозревать более злокачественную опухоль большей стадии заболевания. Это позволит применять более радикальные средства лечения, а не просмотреть злокачественное новообразование или применить неадекватное лечение, в результате чего процесс может прогрессировать и приведет к летальному исходу [24].

Наличие большого числа доброкачественных, предраковых и злокачественных новообразований кожи затрудняет их клиническую диагностику, чему способствуют и сходство клинической картины, обилие синонимов и существующие терминологические разногласия [5, 28]. Вместе с тем одна нозологическая форма может иметь ряд клинических разновидностей и стадий развития. Например, новообразования кожи нередко имеют похожую клиническую картину, часто вызывая диагностические ошибки как в интерпретации нозологической единицы образования, так и при отличии неоплазии от других заболеваний кожи [27].

Диагностика волосяной кисты (атеромы) (рис. 2), одного из частых образований, не вызывает затруднений, однако в некоторых случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с липомой (рис. 3) (доброкачественная опухоль из жировой ткани) и ганглием (рис. 4) (сухожильный ганглий — доброкачественное кистозное образование синовиальной оболочки сухожильного влагалища или суставной капсулы). Учитывая, что все перечисленные новообразования являются доброкачественными, ошибка в диагностике будет влиять на качество жизни, а не на прогноз. Вместе с тем тактика оперативного лечения совершенно различна. Так, при атероме достаточно минимального разреза, после чего выполняется эвакуация содержимого и экстракция капсулы, в большинстве случаев наложение швов не требуется и нередко вмешательство выполняется дерматологами и дерматокосметологами; в случае липомы и сухожильного ганглия необходимы навыки выделения образования и наложения швов. Таким образом, при диагностической ошибке, если врач не обладает хирургическими навыками, вмешательство прекращается и больной направляется к другому специалисту. Отрицательные



Рис. 3а. Липома кожи груди



Рис. 3б. Липома волосистой части головы



Рис. 4. Сухожильный ганглий левого лучезапястного сустава

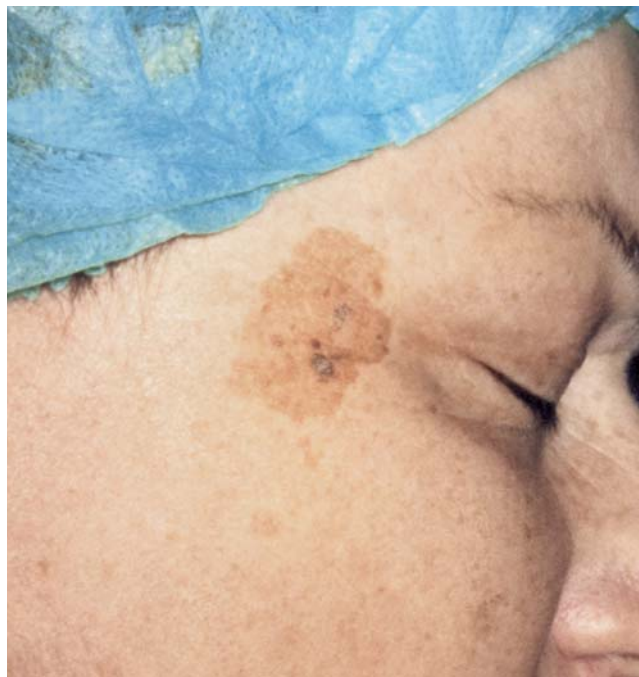


Рис. 5а. Себорейный кератоз. Ранняя стадия



Рис. 5б. Себорейный кератоз. Поздняя стадия

стороны такой ситуации понятны — наличие диагностической ошибки, увеличение сроков и стоимости лечения, снижение косметического эффекта и возможность инфицирования раны.

Себорейный кератоз (старческая бородавка, себорейная бородавка) — частое новообразование у лиц старческого или пожилого возраста (рис. 5), которые нередко путают со старческой кератомой (сенильная кератома, сенильный, актинический, солнечный или лучевой кератоз) (рис. 6). Нередко это связано с терминологическими затруднениями. Однако подобная ошибка чревата возможным упущением в лечебной тактике: себорейный кератоз ввиду своего исключительно доброкачественного характера требует лечения только по косметологическим показаниям, тогда как сенильный кератоз, являясь прекарциномом, требует уже совершенно другой тактики лечения и наблюдения [31].

Кератоакантома — распространенное доброкачественное эпителиальное новообразование (рис. 7). Наиболее часто диагностические ошибки в случае кератоакантомы встречаются двух типов: в первом случае плоскоклеточный рак кожи или базалиома (рис. 8, а) считают кератоакантомой, во втором случае — кератоакантому признают за рак кожи [31].

Базально-клеточный рак (БКР) кожи среди злокачественных опухолей кожи занимает первое место. Большое число клинических и гистологических разновидностей базалиом может затруднять их распознавание. Так, морфеоподобный тип БКР кожи клинически сходен с очаговой склеродермией, язвенная форма — с шанкриформной и язвенной пиодермией. Пигментная форма БКР (рис. 8, б) может напоминать меланому (рис. 9) и меланоз Дюброя (рис. 10) или невоклеточный невус (рис. 11) [9, 30, 31].

Плоскоклеточный рак встречается значительно реже, чем базалиома, и, как правило, у более пожилых людей. По клинической картине принято различать эндофитную (язвенную) (рис. 12) и экзофитную (опухолевую, папиллярную) формы плоскоклеточного рака. В начальных стадиях папиллярного типа видны одиночные твердые узелки, напоминающие бородавку или кератоакантому. При эндофитной форме образуется кратерообразная язва, и, учитывая излюбленную локализацию плоскоклеточного рака около естественных отверстий, это придает ей сходство с проявлениями первичного сифилиса и глубоких пиодермий. Это указывает на то, что «опухоль» является несколько условным термином, так как злокачественный рост может проявляться не только избытком ткани, но и ее дефицитом [31].

Для определения распространенности новообразований кожи, с определением группы повышенного риска, а по возможности и малигнизации образований, сотрудниками кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» на базе ООО «Профессорская

клиника» (г. Тверь) проведен профилактический бесплатный прием больных, предъявляющих жалобы на наличие новообразований кожи. Диагностика новообразований проводилась при клиническом исследовании (осмотр, данные анамнеза) и эпифлуоресцентной видеодермоскопии на аппарате «Omnivision» с использованием аналитического программного обеспечения.

Всего для профилактического осмотра обратились 105 человек (16,2% мужчин и 83,8% женщин). Распределение по возрасту было следующим: до 18 лет — 4,7%, от 19 до 45 лет — 42,8%, от 49 до 69 лет — 46,6%, старше 70 лет — 5,7%. Новообразования кожи были у 103 больных (98,1%), болезни кожи (келоидный рубец и контагиозный моллюск) — у 2 (1,9%).

Структура опухолей кожи была следующей: злокачественные новообразования — 2,9% (1 больной с поверхностно-распространяющейся меланомой и 2 — с базально-клеточным раком кожи), меланоопасные образования (меланоз Дюбрея, диспластические и врожденные невоклеточные невусы) — 4,8% (5 человек), доброкачественные опухоли кожи — 90,4% (95 человек). Среди доброкачественных новообразований преобладали невоклеточные невусы — 62%, эпителиальные опухоли — 51,4%, сосудистые новообразования — 8,7%, вирусные новообразования — 2,3%, опухоли потовых и сальных желез — 1,9%).

Таким образом, в структуре заболеваний, по поводу которых обратились пациенты, преобладали меланоцитарные образования, эпителиальные опухоли, что требует диспансерного наблюдения за этой группой больных с назначением фотозащитных средств. Пациентам с новообразованиями, которые подвергаются повышенной инсоляции и травматизации, было рекомендовано их удаление. Больные со злокачественными новообразованиями кожи направлены для лечения к онкологу, пациентам с меланоопасными опухолями, отказавшимся от удаления образований, даны рекомендации по образу жизни и динамическому наблюдению [15].

На наш взгляд, регулярное проведение подобных целевых профмедосмотров позволит выявить злокачественные новообразования кожи и предупредить возможную малигнизацию образований.

Первым этапом диагностики любого заболевания является выяснение анамнеза, включающего данные о продолжительности существования опухоли, скорости роста, локализации, симптомах, заболеваниях членов семьи, профессии, предыдущем лечении. При сборе анамнеза жизни обращают особое внимание на особенности условий жизни и труда, перенесенные заболевания. Должен особенно настораживать факт наличия в прошлом злокачественного новообразования другой локализации, что может свидетельствовать о первичной множественности злокачественной опухоли [5].



Рис. 6а. Актинический кератоз. Эритематозная форма



Рис. 6б. Актинический кератоз. Пигментированная форма



Рис. 7. Кератоакантома

Выяснение субъективных жалоб, сопровождающих опухоль, — важный этап диагностического поиска. Так, в некоторых случаях при развитии меланомы больные могут отмечать появление зуда и дискомфорта в области существовавшего образования. Необходимость осмотра всех кожных покровов и видимых слизистых оболочек очевидна, так как частота выявления злокачественных опухолей кожи среди пациентов, обратившихся на прием к дерматологу, составляет 2% [5].

Дерматоонкология, являясь разделом дерматологии, основывается на знании первичных и вторичных морфологических элементов кожных сыпей, наличие которых необходимо уделять особое внимание. Знание характерных особенностей локализации опухоли также позволяет провести дифференциальный анализ (БКР, плоскоклеточный рак, себорейный и актинический кератоз, волосяная киста и др.) [5, 31].

Вопросы диагностики меланомы — наиболее злокачественного новообразования человека — требуют отдельного внимания. Раннее выявление меланомы позволяет добиться излечения и предотвратить летальный исход. На поздних стадиях прогноз значительно ухудшается, особенно при метастазах в регионарные лимфатические узлы. Серьезность этой проблемы заставляет уделять особое внимание всем пигментным образованиям [30]. Частота случаев точной диагностики первичных меланом кожи составляет менее 75% даже у опытных дерматологов. Согласно О. Браун-Фалько и соавт. (2007), существует до 40 различных дерматозов, которые могут симулировать меланому [32]. При этом наиболее часто ранняя диагностика меланомы во многом сводится к ее отличию от меланоцитарного невуса [4, 9, 10, 33, 35].

В выявлении факторов риска меланомы обоснованно использование специального опросника мнемонического правила «ДОКТОР», предназначенного для повышения настороженности врачей и больных

в отношении меланомы [4, 30]. Каждая буква аббревиатуры означает один из факторов риска меланомы кожи (рис. 13, а).

Для дифференциальной диагностики меланомы и других пигментных опухолей существует правило «ФИГАРО» (аналогичное правилу ABCD), позволяющее при осмотре проанализировать свойства пигментного образования (рис. 13, б) [4, 30].

При дифференциальной диагностике пигментных опухолей кожи важная роль отводится методу дерматоскопии. Дерматоскопия (эпилюминесцентная микроскопия, кожная поверхностная микроскопия) — неинвазивный диагностический метод визуальной оценки поражений кожи, позволяющий с различным увеличением изучить морфологические и субэпидермальные структуры. Он основан на применении дерматоскопа — прибора со встроенной линзой и подсветкой и использовании иммерсионного масла. Диапазон увеличения приборов составляет до 100 раз. При этом свет, направленный на кожу, может отражаться на уровне рогового слоя эпидермиса, распространяться в пределах ткани либо поглощается. Чем больше неровностей на эпидермальной поверхности, тем значительно отражение и меньше света достигает глубины эпидермальных и дермальных структур. Жидкость (иммерсионное масло), предварительно наносимая на изучаемый участок, устраняет эффект отражения и позволяет роговому слою пропускать свет, что дает возможность выявить как структурную полиморфию, так и цветовую (рис. 14). Установление цветовой и структурной полиморфии является определяющим при диагностике меланомы кожи [14, 16, 30].

Сегодня метод дерматоскопии широко используется всеми специалистами, которые занимаются проблемой пигментных опухолей кожи. Наиболее часто применяется традиционный метод дерматоскопии, но в последнее время довольно широко используются цифровые видеосистемы получения и оценки изображения [14, 16, 30]. Применение



(а)



(б)

Рис. 8. Базально-клеточный рак кожи. а) — крупноузелковая форма; б) — пигментная форма

цифрового дерматоскопа имеет ряд преимуществ — это функция поляризации, возможность сохранения изображения в архиве компьютера и использование современного аналитического программного обеспечения.

При дерматоскопической диагностике пигментных образований используется схема, предложенная Крешем и Расснером (рис. 15) [14, 30, 34, 35]. Вначале следует, используя представленный алгоритм (рис. 16), определить, о каком поражении идет речь: меланоцитарном или немеланоцитарном. При определении меланоцитарного образования необходимо определить характер опухоли: доброкачественная, злокачественная или подозрительная [14, 30, 34, 35].

Для оценки характера меланоцитарного образования разработано дерматоскопическое правило, именуемое ABCD [30], согласно которому меланома кожи подозревается, когда выявляются асимметрия образования (A — asymmetry, асимметрия), неровные границы (B — border), полихромия (C — color) и структурные различия (D — differential structure, дифференцированные структуры). Правило ABCD с течением времени хорошо зарекомендовало себя при дерматоскопической оценке меланоцитарных дерматозов и основывается на определении четырех полуколичественных критериев. Данная схема оценки в совокупности с расчетной формулой позволяет рассчитать общий дерматоскопический индекс, благодаря которому возможно определить степень опасности меланоцитарных поражений [14, 31, 35].

Вместе с тем отсутствуют исследования, подтверждающие точность и специфичность этого правила, для чего нами было проведено исследование, целью которого стало оценить точность и специфичность эпиллюминесцентной дерматоскопии с выполнением диагностического алгоритма в дифференциальной диагностике пигментных новообразований кожи [14, 16]. Под наблюдением находились



Рис. 11а. Диспластический невус



Рис. 9. Поверхностно-распространяющаяся меланома кожи



Рис. 10. Меланоз Дюбрея



Рис. 11б. Приобретенный невоклеточный невус с папилломатозной поверхностью

170 пациентов, обратившихся с жалобами на наличие пигментных новообразований кожи, которым наряду со сбором данных анамнеза и клинического осмотра выполнена видеодерматоскопия. Для уточнения диагноза проведены 23 диагностических биопсии и 120 оперативных удалений методом радиоволновой хирургии по косметическим показаниям (с операционной биопсией для гистологического исследования и установления морфологического диагноза).

При дерматоскопии выявлены 14 пигментных образований немеланоцитарного происхождения (БКР кожи, пигментная форма; ограниченный бородавчатый порок развития, старческие кератозы) и 156 опухолей меланоцитарной системы: доброкачественные меланоцитарные невусы (внутридермальный невоклеточный невус — 33,40%, пограничный невус — 9,36%, смешанный невус — 24,20%, галоневус — 4,68%, голубой невус — 1,56%, папилломатозный невус — 21,84%); предшественники меланомы или «меланоопасные невусы» (диспластический невус — 12,48%, врожденный невоклеточный невус — 3,12%, злокачественное лентиго — 4,68%); злокачественные пигментные опухоли (поверхностно-распространяющаяся меланома — 4,68%) (рис. 14). Совпадение дерматоскопического результата с морфологическим диагнозом составило 92,2%!

В случаях несовпадения дерматоскопического и морфологического диагнозов имела место гипердиагностика. Так, в 2 случаях поверхностно-распространяющейся меланомы при гистологическом исследовании выявлены диспластический невус и сложный невоклеточный невус, а в 2 случаях ограниченного предракового меланоза — диспластический невус. В одном случае диспластического невуса определен сложный невоклеточный невус. Кроме того, имело место расхождение в диагностике внутридермальных и смешанных приобретенных невоклеточных невусов в 14% случаев (однако на тактике лечения и прогнозе это не отразилось).



Рис. 12. Плоскоклеточный рак кожи. Эндифитная форма

Таким образом, с помощью представленного алгоритма дерматоскопия позволяет провести дифференциацию меланоцитарных и немеланоцитарных пигментных дерматозов; используя правило ABCD — провести дифференциальный анализ меланоцитарного образования и выявить меланому кожи на ранних стадиях развития.

Ультразвуковое диагностическое сканирование — хорошо известная и отработанная методика, которая в настоящее время составляет более 1/3 объема всех диагностических процедур в медицинской практике [9]. В дерматологии эти исследования ранее не применялись, что было связано с трудностями технического характера, так как в обычных приборах датчики имеют частоту 3–10 МГц, при которой невозможно получить изображение структур эпидермиса, дермы и гиподермы. После создания приборов с частотой датчиков 20–100 МГц такая возможность появилась. Методика получила название цифровой ультразвуковой визуализации высокого разрешения и позволяет изучать все слои кожи [5, 9].

Значение ультразвукового сканирования для диагностики опухолей кожи трудно переоценить. Метод обладает рядом неоспоримых преимуществ — неинвазивность, безболезненность, безопасность и высокая точность измерений. Все исследования проводятся без повреждения тканей и могут повторяться на одном и том же участке кожи многократно. Новый инструмент позволяет увидеть срез кожи и подкожной жировой клетчатки до мышечной фасции. Возможно исследовать кожу в различные интервалы времени, документируя все особенности [9].

Ультразвуковое исследование кожи в будущем должно стать таким же «стандартным» в диагностике новообразований кожи, как в акушерстве, гинекологии и кардиологии.

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия является прижизненным (*in vivo*) неинвазивным методом диагностики, позволяющим получить изображения слоев эпидермиса и поверхностной части дермы, с разрешением, приближенным к обычной световой микроскопии [22]. Методика позволяет в режиме реального времени наблюдать изменения в структуре кожи, при этом в отличие от гистологического исследования целостность кожных покровов не нарушается. Существующее сегодня оборудование для конфокальной лазерной сканирующей микроскопии отличается массивностью, и его использование на труднодоступных участках кожи, где сложно зафиксировать линзу объектива, затруднительно. Кроме того, полученные при конфокальной лазерной сканирующей микроскопии изображения слоев кожи ориентированы параллельно поверхности кожи, что затрудняет анализ результатов, основанный на сравнении их с данными классической биопсии [22].

Методы цифровой ультразвуковой визуализации высокого разрешения и конфокальная лазерная сканирующая микроскопия наряду с термодифференциальным тестом, лимфосцинтиграфией и индикацией опухоли радиоактивным фосфором являются дорогостоящими и имеют ограниченное применение в РФ из-за отсутствия подготовленных специалистов и оборудования [19].

Учитывая, что большинство новообразований кожи имеет специфическую гистологическую картину, морфологическая диагностика на сегодняшний день является «золотым стандартом» верификации новообразований кожи. С целью исключения злокачественной опухоли кожи гистологическое исследование должно проводиться при всех подозрительных или воспаленных новообразованиях [30]. Для этого используется биопсия — метод получения ткани для морфологического исследования с диагностической целью. Существует пять способов биопсии: эксцизионная биопсия, при которой иссекается вся опухоль; инцизионная биопсия — иссекается только часть новообразования; пункционная биопсия («панч-биопсия») проводится специальным трубчатым ножом диаметром от 2 до 8 мм; брит-

венная биопсия выполняется путем срезания образования бритвой, скальпелем или ножницами параллельно поверхности кожи и используется только в тех случаях, когда предполагаемые изменения ограничены эпидермисом и сосочковым слоем дермы. Кюретаж является самым ненадежным методом забора биоптата, так как даже при самом аккуратном выполнении материал всегда оказывается поврежден (фрагментация, растяжение, скомканность). Забор биопсийного материала производится

Д	Диспластические невусы (>5)
О	Обилие невусов (>50)
К	Кожа светлая (светочувствительность I–II типа)
Т	Тяжелые солнечные ожоги до 14 лет
О	Отягощенный семейный анамнез (меланома у близких родственников)
Р	Рыжие волосы и веснушки

Рис. 13а. Мнемоническое правило «ДОКТОР»

Ф	Форма выпуклая — приподнята над уровнем кожи, что лучше всего видно при боковом освещении. Меланома <i>in situ</i> и акральная лентигинозная меланома бывают плоскими
И	Изменение размеров, ускорение роста — один из самых важных признаков меланомы
Г	Границы неправильные. Опухоль имеет «изрезанные» края
А	Асимметрия, одна половина опухоли не похожа на другую
Р	Размеры крупные — диаметр опухоли обычно превышает 6 мм
О	Окраска неравномерная — беспорядочно расположенные коричневые, черные, серые, розовые и белые участки

Рис. 13б. Мнемоническое правило «ФИГАРО»



(а)



(б)

Рис. 14. Сравнение макроскопического (а) и дерматоскопического изображения (б). Поверхностно-распространяющаяся меланома

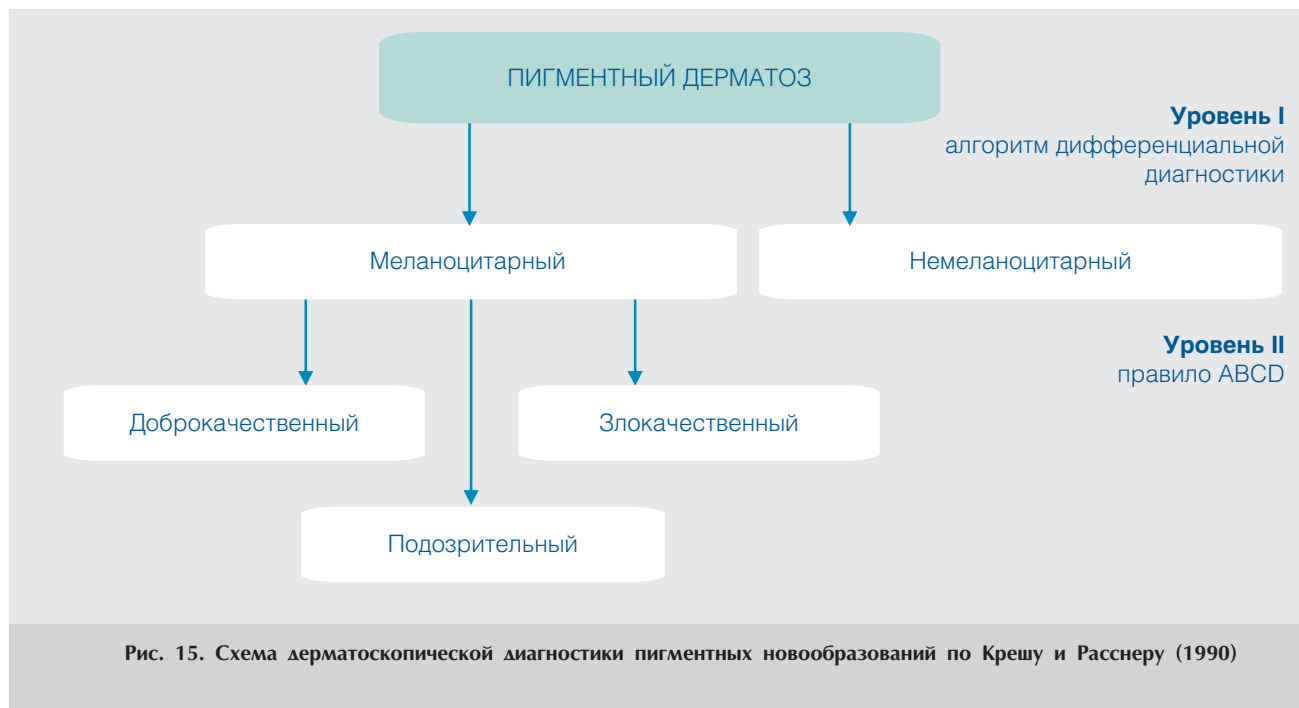


Рис. 15. Схема дерматоскопической диагностики пигментных новообразований по Крешу и Расснеру (1990)

из наиболее информативного элемента и наиболее показательной его зоны [6].

Современные методы исследования материала (световая, электронная микроскопия, иммунофлюоресцентное окрашивание) делают гистологическое исследование кожи информативным и достоверным методом диагностики опухолей кожи. Однако нельзя не признать, что возможности морфологического исследования не безграничны. Так, не зная анамнеза и клинического течения процесса, отличить кератоакантому в фазе роста от высокодифференцированного плоскоклеточного рака практически невозможно. Чрезвычайно сложно провести дифференциальный диагноз между меланомой и невусом-Спитц [5, 24, 32].

Широкое распространение получают методы иммуноморфологического анализа биопсийного материала. С помощью антител к различным компонентам наружной мембраны или цитоплазмы клеток уточняются гистогенез опухоли, степень ее дифференцировки, начальные этапы инвазии [5, 30].

Несмотря на то что морфологический метод является решающим в диагностике злокачественных новообразований, при подозрительных пигментных образованиях и меланоме кожи он должен быть ограничен строгими показаниями и условиями, учитывающими, с одной стороны, дооперационное уточнение морфологической природы образования, с другой — потенциальную опасность травмирования меланомы [30].

Цитологическая диагностика предполагает исследование мазков-отпечатков или соскоба с поверхности изъязвленной опухоли и пунктата из опухоли. Результаты цитологического исследования при диагностике опухолей кожи менее информативны, чем данные гистологического исследования [28].

Заключение. Учитывая сложности диагностики и многообразие новообразований кожи, необходима регламентация методов их выявления и дифференциации. Нам представляется необходимым определить обязательные методы диагностики для врачей-дерматовенерологов, практика которых связана с новообразованиями кожи. Методы диагностики могут быть разделены на основные клинические и дополнительные. К основным можно отнести жалобы, анамнез и осмотр с использованием мнемонических правил «ДОКТОР» и «ФИГАРО» (при пигментных новообразованиях кожи). Дополнительные методы, позволяющие уточнить диагноз, — дерматоскопия (при пигментных новообразованиях кожи), гистологические и цитологические методы в зависимости от показаний.

Таким образом, знания клинической картины, особенностей локализации и развития опухоли, использование дополнительных методов диагностики и онкологическая настороженность позволят правильно выявить нозологическую принадлежность образования, глубину залегания и своевременно определить тактику лечения.



Рис. 16. Алгоритм дифференциальной диагностики пигментных новообразований кожи

Литература

- Акимов В.Г. Биологические эффекты ультрафиолетового облучения кожи // Вестник дерматологии и венерологии. № 3. — 2008. — С. 81—85.
- Баранник М.И., Белянина Е.О. Ошибки и осложнения при использовании различных методов удаления доброкачественных новообразований кожи // Стационарозамещающие технологии // Амбулаторная хирургия. № 2 (30). — 2008. — С. 19—27.
- Валдина Е.А. Диагностика опухолей кожи в амбулаторных условиях // Стационарозамещающие технологии // Амбулаторная хирургия. № 2 (22) — 2006. — С. 8—11.
- Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику (атлас-справочник). Издание 2-е. — М.: Практика. — 2007. — 1248 с.
- Галил-Оглы Г., Молочков В.А., Сергеев Ю. В. Дерматоонкология. — М., Медицина для всех. — 2005, 872 с.
- Гармонов А.А. Некоторые аспекты патогенеза базально-клеточного рака кожи и его лечение с помощью радиохирургии и иммунокоррекции интерфероном // Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. — М.: 2002. — 19 с.
- Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, т. 17, № 3 (прил. 1), 2006.
- Данкель-Бек К.В., Колобяков А.А. // М.: Медицина, 1979. — 184 с.
- Демидов Л. В., Харкевич Г. Ю., Маркина И. Т. и др. Меланома и другие злокачественные новообразования кожи. Энциклопедия клинической онкологии // Руководство для практических врачей / М. И. Давыдов и др. — М.: РЛС, 2005. — С. 341—364.
- Денисов Л.Е. Активное выявление злокачественных новообразований кожи / Денисов Л.Е., Кудрина М.И., Потекаев Н.С., Володин В.В. — М., 1995. — 150 с.
- Дубенский В.В., Редько Р.В., Гармонов А.А. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога / Под редакцией В.В. Дубенского. — Тверь: Издательство-Триада. — 2002. — 148 с.
- Дубенский В.В., Бобрик А.В., Давыдова И.Б., Гармонов А.А. Сравнительная характеристика некоторых методов оперативного удаления доброкачественных образований кожи и слизистых оболочек // «Становление и перспектива развития факультета постдипломного образования на рубеже столетий». Тверь: Фактор. — 1999. — С. 256—259.
- Дубенский В.В. Папилломавирусная инфекция. Методическое пособие. — Тверь: 2000. — 37 с.
- Дубенский В.В. Эффективность дерматоскопического исследования в дифференциальной диагностике пигментных новообразований кожи // Стационарозамещающие технологии // Амбулаторная хирургия. № 2(30) — 2008. — С. 37—42.
- Дубенский В.В., Дубенский В.В., Гармонов А.А., Федорова М.В. Опыт профилактического дерматовенерологического приема по диагностике новообразований кожи // Фундаментальные и прикладные аспекты медицины. — Тверь: Фактор. — 2008. — С. 34—36.
- Дубенский В.В. Эффективность дерматоскопии в диагностике пигментных образований кожи // Фундаментальные и прикладные аспекты медицины. — Тверь: Фактор. — 2008. — С. 36—38.
- Жвиташвили Ю.Б., Порисский К.М. Международная классификация опухолей кожи (2006) // Стационарозамещающие технологии // Амбулаторная хирургия. № 2(30) — 2008. — С. 3—7.
- Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М., 2004, 168 с.
- Ламоткин И.А., Капустина О.Г., Мухина Е.В. Структура обращаемости пациентов с опухолями кожи и их диагностика в консультативно-диагностическом центре ВГКГ им. Н.Н. Бурденко // Стационарозамещающие технологии // Амбулаторная хирургия. № 2(30). — 2008. — С. 12—16.
- Молочков В.А., Хлебникова А.Н. Рак кожи: диагностика, профилактика, лечение // Вместе против рака. № 2, 2005 г.
- Никонова С.М., Ключарева С.В. Современные методы диагностики и лечения пигментных новообразований кожи. Тегга medica nova. № 2 (46) — 2007. — С. 32—34.

22. Овчинникова А.Ю., Ткаченко С.Б., Потекаев Н.Н. Конфокальный лазерный сканирующий микроскоп Vivascope 1500: применение в дерматокосметологии. Вестник эстетической медицины. — 2008, том 7, № 3. — С. 69–75.
23. Огрызко Е.В., Иванова М.А., Волгин В.Н., Ялхорова Р.М. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости новообразованиями кожи и организации медицинской помощи больным в Российской Федерации в 2000–2006 гг. // Социальные аспекты здоровья населения. № 4, 2007 (4).
24. Петров С.В. Общая хирургия. — СПб.: Лань. — 1999 г. — С. 656–658.
25. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. — М.: Мир. — 2000 г. — 592 с.
26. Русак Ю.Э. Дерматоонкология. Методическое пособие. — Сургут, И.: СурГУ. — 2007. — 44 с.
27. Руководство «Кожные и венерические болезни» / Под редакцией Ю.К. Скрипкина. — М., Медицина, 1996. — Т. 3. — С. 148–220.
28. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. — М.: Медицина. — 2003. — 136 с.
29. Февзиев Р.Р., Винник Л.Ф. Меланома кожи: протоколы профилактики, диагностики и ведения в амбулаторном звене хирургической службы // Стационарозамещающие технологии // Амбулаторная хирургия. № 2(22). 2006. — С. 89–92.
30. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи. — Минск: Беларусь. — 2000. — 218 с.
31. Шапошников О.К., Бразилковский А.Я., Разнатовский И.М., Самцов В.И. Ошибки в дерматологии. — СПб.: Медицина. — 1987. — 205 с.
32. Штольц В., Браун-Фалько О., Билер П., Лендтайлер М. Диагностика пигментных поражений кожи. Перевод с немецкого / М.: Медицина для всех. — 2007. — 40 с.
33. Barnhill R. L., Llewellyn K. Benign Melanocytic Neoplasms / In: Dermatology / Ed. J. Bologna et al. Mosby. — Edinburg, 2003. — P. 1757–1787.
34. Crulich A. E. et al // Int. J. Cancer. — 1996. — Vol. 67. — P. 485.
35. Kreusch J., Rassner G. Structural analysis of melanocytic pigmented nevi using epiluminescence microscopy. Review and personal experiences. Hautarzt 1990; 41: 27–33.

Поступила в редакцию 15.10.2008

Тумоген® КРЕМ

**Негормональный препарат
для лечения
атопического дерматита
и экземы**

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

Медико-биологический
научно-производственный
комплекс «ЦИТОМЕД»



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



ВНУТРИЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СЕРОДИАГНОСТИКИ СИФИЛИСА МЕТОДОМ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА

Медицинская технология № ФС-2007/053-у
от 20 апреля 2007 года

ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт»

Аннотация

В предлагаемой медицинской технологии впервые описан метод внутрилабораторного контроля качества, основанный на количественной интерпретации результатов иммуноферментного анализа — ИФА (по оптической плотности и коэффициенту позитивности, или реактивности) и их оценке согласно контрольным критериям Westgard. Предлагаемая технология позволит осуществлять ежедневный контроль качества серодиагностики сифилиса методом ИФА в лабораториях, занимающихся серодиагностикой сифилиса, что приблизит ИФА к количественным методам лабораторного анализа.

Указанная медицинская технология предназначена для врачей клинической лабораторной диагностики, дерматовенерологов в лечебно-профилактических учреждениях: больничных, клинических и амбулаторно-поликлинических учреждениях, кожно-венерологических диспансерах, клинико-диагностических и консультативно-диагностических центрах, центрах по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, общей врачебной (семейной) практики, учреждениях переливания крови, охраны материнства и детства.

Организация-разработчик: Федеральное государственное учреждение «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГУ «ЦНИКВИ Росздрава») (директор — академик РАМН, д.м.н., профессор А.А. Кубанова).

Авторы: д.м.н. Н.В. Фриго, к.м.н. С.В. Ротанов, д.м.н. А.А. Кубанов.

Рецензенты:

— д.м.н. И.А. Клеменова — зам. директора по науке ГУ «ННИКВИ Росздрава»;

— к.б.н. В.В. Немов — руководитель лаборатории иммунохимии Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной.

Введение

Одним из актуальных направлений современной серодиагностики сифилиса является внедрение, широкое применение и клиническая интерпретация иммуноферментного анализа (ИФА) как доступного,

несложного в постановке, высокочувствительного и специфичного метода исследования, регламентированного к применению Приказом № 87 МЗ РФ (2001 г.).

Вместе с тем точная и достоверная диагностика сифилиса методом ИФА невозможна без создания комплексной системы мер по проведению внешней и внутренней оценки качества лабораторных исследований.

Согласно Приказу МЗ РФ № 45 от 07.02.2000 г. «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» контроль качества является обязательным условием надежной аналитической работы лабораторий. Регулярно проводимая внешняя оценка качества и повседневный внутрилабораторный контроль качества дополняют, но не заменяют друг друга. Внешняя оценка качества направлена прежде всего на выявление систематических ошибок лабораторных методов и обеспечение единства измерений на всей территории страны. Внутрилабораторный контроль качества предназначен для поддержания стабильности аналитической системы, выявления и устранения недопустимых случайных и систематических погрешностей.

Внешний контроль качества лабораторных серологических исследований на сифилис (в том числе ИФА) осуществляется в настоящее время в системе ФСВОК и регламентирован соответствующими документами (Приказ МЗ РФ № 8 от 12.01.1999 г.).

Внутрилабораторный контроль качества считается обязательным в отношении всех видов количественных исследований, выполняемых в клинико-диагностических лабораториях, для которых разработаны контрольные материалы (Приказ МЗ РФ № 220 от 26.05.2003 г.).

В связи с тем что абсолютное количество анализируемого вещества в серологических тестах на сифилис не определяется (уровень антител выявляется полуколичественным методом), при внутрилабораторном контроле качества серологических исследований на сифилис пользуются качественными показателями, а именно: сравнением полученных в опытных пробах результатов с результатами «по-

ложительных», «слабоположительных» и «отрицательных» сывороток, что в настоящее время уже не может считаться достаточным. ИФА на сифилис постепенно переходит на «количественные» характеристики, связанные с определением оптической плотности (ОП) и расчетом коэффициента позитивности (КП), или реактивности (R). Все это вызывает необходимость пересмотра существующих норм внутрилабораторного контроля качества серологических исследований на сифилис и его приближения к нормам, принятым для количественных методов, тем более что разработка нормативных документов по внутрилабораторному контролю качества неколичественных лабораторных исследований является в настоящее время одним из приоритетов лабораторных исследований (Приказ МЗ РФ № 45 от 07.02.2000 г.).

Формула медицинской технологии

Настоящая медицинская технология ранее в отечественной серодиагностике сифилиса не применялась. Метод заключается в ежедневном использовании для внутрилабораторного контроля качества серодиагностики сифилиса методом ИФА неаттестованных контрольных материалов или сливных сывороток пациентов с двумя уровнями активности («содержащих» и «не содержащих» антитела к возбудителю сифилиса), охарактеризованных по оптической плотности и/или коэффициенту позитивности (реактивности), оценке сходимости и воспроизводимости полученных результатов и построении контрольных карт с их интерпретацией согласно контрольным и предупредительным критериям Westgard.

Показания к использованию медицинской технологии

Метод показан при проведении скрининговых и подтверждающих исследований содержания антител к возбудителю сифилиса путем постановки иммуноферментного анализа.

Противопоказаний к применению метода нет.

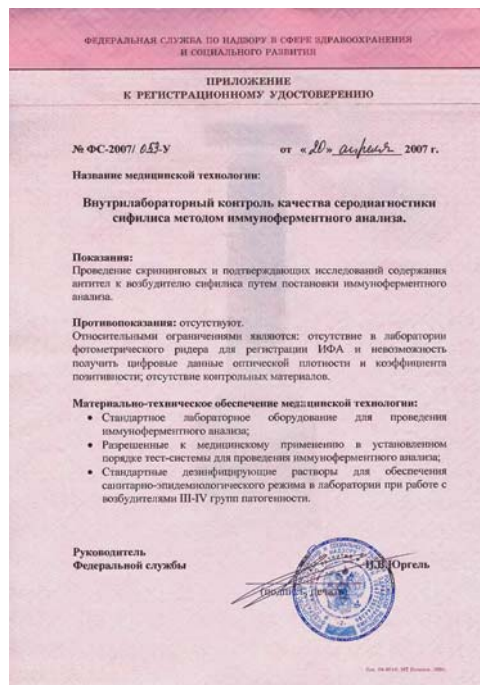
Относительными ограничениями применения медицинской технологии являются:

- 1) отсутствие в лаборатории фотометрического ридера для регистрации ИФА и невозможность получить цифровые данные ОП и КП;
- 2) отсутствие контрольных материалов.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

1. Оборудование, необходимое для обеспечения метода

1. Центрифуга лабораторная.
2. Термостат электрический суховоздушный.
3. Отмыватель 96-луночных иммуноферментных планшетов автоматический, модель.
4. Анализатор иммуноферментных реакций (АИФР-01) «Униплан».
5. Система иммунологическая «Мультискан» с комплектами принадлежностей и расходными материалами.
6. Дозаторы 1- и 8-канальные механические «Биохит», «Колор» с фиксированным и переменным объемом 5–5 000 мкл с наконечниками.
7. Холодильник бытовой для хранения тест-систем и приготовленных реагентов.



8. Холодильник бытовой для хранения образцов сыворотки крови.
9. Аквадистиллятор электрический.
10. Автоклав (стерилизатор паровой) «Валидатос плюс».
11. Индикаторы стерилизации одноразового применения «Винар».
12. Посуда медицинская лабораторная мерная и принадлежности для клинико-лабораторных исследований.
13. Термоконтэйнер многоразового использования для транспортировки и временного хранения медицинских иммунобиологических препаратов.

2. Тест-системы для проведения иммуноферментного анализа

14. Тест-система «РекомбиБест антипаллидум», производства ЗАО «ВекторБест», № 000248/01-2001.
15. Тест-система «РекомбиБест антипаллидум-стрип», производства ЗАО «ВекторБест», № 000249/01-2001.
16. Тест-система «РекомбиБест антипаллидум-суммарные антитела», производства ЗАО «ВекторБест», № 000573/01-2001.
17. Тест-система «РекомбиБест антипаллидум-суммарные антитела-стрип», производства ЗАО «ВекторБест», № 000574/01-2001.
18. Тест-система иммуноферментная для выявления антител к возбудителю сифилиса «ИФА-анти-Люис» набор 1 «ИФА-анти-ЛЮИС-GM», производства НПО «Диагностические системы», рег. № ЛС-000650 от 19.08.2005 г.
19. Тест-система иммуноферментная для выявления антител к возбудителю сифилиса «ИФА-анти-Люис» набор 2 «ИФА-анти-ЛЮИС-G», производства НПО «Диагностические системы», рег. № 003715/01 от 12.08.2004 г.
20. Тест-система «ТрепонемаСкрин» — для выявления антител к *Treponema pallidum*, производства ЗАО «Биосервис», № 99/87/3.
21. Тест-система для выявления суммарных антител к *Treponema pallidum* «ЭКОлаб-антипаллидум-скрин», производства ООО «ЭКОлаб», рег. № 001476/01-2002 от 20.06.2002 г.
22. Тест-система «Амеркард Анти-LUES», производства ООО «Амеркард», № 002930/01.

3. Стандартные дезинфицирующие растворы

для обеспечения санитарно-эпидемиологического режима в лаборатории при работе с возбудителями III–IV групп патогенности (Санитарные правила «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности и гельминтами», СП 1.2.731-99).

Описание метода

Конечной целью диагностики сифилиса методом ИФА является получение данных, свидетельствующих о наличии (положительные сыворотки, положительный результат) либо отсутствии (негативные сыворотки, отрицательный результат) патологического процесса. При этом важным и существенным для дальнейшей судьбы больного является получение правильных (достоверных, точных) результатов анализа. Необходимым условием этого является уверенность в том, что исследование выполнено верно и результаты соответствуют необходимым критериям качества.

В целях усовершенствования процедуры внутреннего контроля качества лабораторного тестирования на сифилис методом ИФА для его осуществления предлагается использование двух количественных параметров ИФА:

- 1) показателей оптической плотности (ОП), полученных с помощью фотометрического ридера, и
- 2) коэффициента позитивности (КП), или реактивности (R), который определяется отношением ОП образца к ОП критической, заложенной в каждой из зарегистрированных тест-систем для серодиагностики сифилиса

$$КП(R) = \frac{ОП_{\text{образца}}}{ОП_{\text{критическая}}}$$

Для проверки правильности работы метода и осуществления внутрилабораторного контроля качества предлагается использование контрольных материалов (однородных материалов, которые используются для оценки погрешности выполняемых аналитических измерений) с двумя противоположными уровнями активности — соответствующих «положительному» (патологическому) и «отрицательному» (нормальному) диапазонам.

Поскольку на настоящий момент в РФ отсутствуют зарегистрированные панели сывороток, содержащие и не содержащие антитела к возбудителю сифилиса, в качестве контрольных материалов (КМ) предлагается использовать «положительные» и «отрицательные» контрольные сыворотки, входящие в состав иммуноферментных тест-систем для серодиагностики сифилиса и в схему внутрилабораторного контроля качества, рекомендуемого производителем в инструкции к конкретному средству лабораторной диагностики при условии, что данное средство лабораторной диагностики разрешено к применению Минздравом России (Приказ № 45) — КМ₁. Процедуры внутрилабораторного контроля качества исследования образцов сыворотки крови на антитела к возбудителю сифилиса методом ИФА при этом должны выполняться на одной и той же зарегистрированной тест-системе, в состав которой входят данные КМ.

В качестве КМ₂ предлагается применять «сливные» сыворотки пациентов («отрицательные» и «положительные»), аттестованные в ИФА на сифилис по параметрам ОП и КП (R), разлитые на аликвоты в необходимых для ежедневных исследований количествах и хранимые в холодильнике при -20°C и более низкой температуре.

В дальнейшем при создании и регистрации в РФ панелей сывороток, содержащих и не содержащих антитела к возбудителю сифилиса, в качестве контрольных материалов будут использоваться «положительные» и «отрицательные» контрольные сыворотки панелей.

В связи с этим одной из насущных задач современной серологической диагностики сифилиса является разработка, внедрение и сертификация контрольных материалов независимых производителей, при условии осуществления которой проведение контрольных манипуляций станет простой и легковыполнимой процедурой.

Поскольку КМ₁ и КМ₂ являются материалами с неисследованными (unassayed) значениями контролируемых параметров, их можно использовать для контроля сходимости/воспроизводимости результатов ИФА на сифилис, в основном для выявления случайных (несистематических) погрешностей (случайные погрешности — различие между повторными измерениями определяемого показателя в одной и той же пробе).

Основные понятия и этапы проведения внутрилабораторного контроля качества исследований на сифилис с использованием контрольных материалов и количественных параметров в ИФА

Основными понятиями, употребляемыми при проведении внутрилабораторного контроля качества ИФА-исследований на сифилис, являются следующие:

Аналитическая система — совокупность измерительных приборов и другого оборудования, химических, биологических веществ и других материалов, объединенных для выполнения ИФА на сифилис (см. материально-техническое обеспечение исследований).

Аналитическая серия — совокупность измерений ОП и расчетов КП (R), выполненных методом ИФА в одних и тех же условиях без перенастройки аналитической системы.

Средние арифметические значения показателей ОП и/или КП ($\bar{X}_{\text{оп}}$, $\bar{X}_{\text{кп}}$) — соответственно средние величины измерений ОП и КП, полученные путем сложения значений всех измерений и деления на число измерений:

$$\bar{X}_{\text{оп(кп)}} = \frac{\sum X_i (\text{оп, кп})}{n}$$

Среднее квадратическое отклонение ($S_{\text{оп}}$, $S_{\text{кп}}$) — вычисляется путем извлечения корня квадратного из дроби, в числителе которой сумма квадратов разности отклонений каждого измерения ОП или КП от среднего арифметического значения, в знаменателе — число измерений показателя минус единица:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - X_{cp})^2}{n-1}}$$

Коэффициент вариации ($CV_{\text{оп}}$ и $CV_{\text{кп}}$) — при выполнении ИФА на сифилис вычисляется путем деления среднего квадратического отклонения S на среднее арифметическое \bar{X} и выражается в процентах:

$$CV_{\text{оп(кп)}} = \frac{S}{\bar{X}} \cdot 100\%$$

Сходимость результатов измерений ОП или КП при выполнении ИФА на сифилис — близость результатов измерений ОП и КП, выполненных повторно при проведении ИФА на сифилис в одной аналитической серии.

Воспроизводимость результатов измерений ОП или КП при выполнении ИФА на сифилис — близость результатов измерений ОП и КП, выполненных повторно при проведении ИФА на сифилис в разных условиях, в разных аналитических сериях (разными операторами, в разное время).

Основными этапами проведения внутрилабораторного контроля качества при тестировании на сифилис методом ИФА являются:

1. Оценка воспроизводимости и сходимости результатов измерений ОП и/или КП при тестировании на сифилис методом ИФА.
2. Построение контрольных карт с использованием показателей ОП и/или КП контрольных материалов.
3. Оперативный контроль качества результатов тестирования на сифилис методом ИФА в аналитических сериях.

1. Оценка воспроизводимости исходных результатов при тестировании на сифилис методом ИФА

Для оценки воспроизводимости измерений ОП и/или КП методом ИФА и в дальнейшем построения контрольных карт при каждой постановке ИФА (разные аналитические серии) в нее включаются контрольные материалы с двумя уровнями активности, соответствующими «патологическому» (положительный) и «нормальному» (отрицательный) диапазонам. Все манипуляции с ними проводят так же,

как и с опытными образцами сыворотки крови (если это «сливные» сыворотки), либо в соответствии со схемой применения контрольной сыворотки, предусмотренной «Инструкцией» к данной ИФА тест-системе (в случае КМ₁).

После проведения 10 серий (1 серия в день; при ограниченном сроке годности ИФА тест-системы — по 2–3 серии в день) для каждого КМ подсчитывается среднее арифметическое (\bar{X}) значение ОП и КП, среднее квадратическое отклонение (S) и коэффициент общей аналитической вариации для 10 серий — CV_{10} , заполняется регистрационная форма «Результаты установочных серий измерений показателей ОП и/или КП в контрольных материалах при проведении тестирования на сифилис иммуноферментным методом» (приложение 1). Далее количество серий увеличивается до 20, вычисляются показатели \bar{X} , S и CV_{20} для 20 серий, что является подготовительным этапом к построению контрольной карты.

Для оценки сходимости измерений ОП и/или КП методом ИФА проводится 10 измерений ОП и/или КП контрольных материалов в одной аналитической серии (ИФА с каждым контрольным материалом 10 раз ставится в одной постановке); для каждого КМ рассчитывается коэффициент внутрисерийной вариации CV_{Bc} , заполняется регистрационная форма «Оценка сходимости результатов измерения ОП (и/или КП) при проведении тестирования на сифилис иммуноферментным методом» (приложение 2). После получения значений CV_{10} и CV_{Bc} проводится оценка сходимости результатов по каждому из КМ. Если при этом соблюдается неравенство:

$$CV_{Bc} \leq 0,5 CV_{10},$$

сходимость результатов признается приемлемой; если же $CV_{Bc} > 0,5 CV_{10}$, то это означает, что при выполнении ИФА существуют недопустимо большие случайные погрешности; выясняются и устраняются их возможные причины, после чего процедура оценки сходимости повторяется.

По окончании набора 20 серий исследований по вышеперечисленным формулам рассчитывают \bar{X} , S и коэффициент общей аналитической вариации CV_{20} .

2. Построение контрольных карт с использованием ОП и/или КП контрольных материалов при тестировании на сифилис методом ИФА

Контрольные карты строятся с целью определения ошибок измерения и ее типа. Известны ошибки двух видов: систематические и случайные.

Систематические ошибки (погрешности) — составляющие погрешности измерений, остающиеся постоянными или меняющиеся закономерно, сдвигающие результат в одну и ту же сторону.

Случайные ошибки — составляющие погрешности измерений, изменяющиеся случайным образом, меняющиеся по знаку и значению, непредсказуемые, неустраняемые.

Для построения контрольных карт используют полученные в результате проведения 20 серий ИФА средние значения (\bar{X}) и средние квадратические отклонения (S) ОП и/или КП каждого из двух КМ, дополнительно рассчитывая для них показатели: $\bar{X} \pm 1S$; $\bar{X} \pm 2S$; $\bar{X} \pm 3S$, называемые контрольными пределами, так как согласно закону распределения в этих диапазонах ($\bar{X} \pm 3S$) находится абсолютное большинство (99,7%) исследуемых показателей.

Строят контрольную карту, представляющую собой график, через середину оси ординат которого проводится линия, соответствующая среднему арифметическому \bar{X} , рассчитанному для 20 измерений ОП и/или КП контрольных материалов, параллельно ей проводятся линии, соответствующие контрольным пределам $\bar{X} \pm 1S$; $\bar{X} \pm 2S$; $\bar{X} \pm 3S$.

При заполнении контрольной карты по оси абсцисс откладывают номера установочных серий или даты их выполнения, по оси ординат — значения ОП (или КП) контрольных материалов 20 установочных серий.

Если в ряду результатов ОП или КП есть значение, превышающее $\bar{X} \pm 3S$, то его отбрасывают и дополнительно для этого КМ проводят еще одну серию измерений, после чего подсчитывают значения \bar{X} и S.

После нанесения указанных линий наносят результаты измерений ОП и/или КП на графики. Для каждого КМ строится отдельная карта.

Примеры контрольных карт, построенных по ОП и КП при тестировании КМ в ИФА на сифилис, приведены в приложениях 3 и 4.

3. Оперативный внутренний контроль качества результатов тестирования на сифилис методом ИФА в аналитических сериях и его интерпретация

Для оценки результатов исследования КМ контрольную карту с отмеченными на ней значениями ОП и/или КП анализируют путем последовательного применения «множественных правил Westgard» (Приказы № 45 и № 220 МЗ РФ).

Основное контрольное правило WESTGARD:

1_{2s} — если один из результатов анализа КМ выходит за пределы $\bar{X} \pm 2S$, то проверяется наличие следующих 5 контрольных критериев, и при наличии хотя бы одного из них аналитическая серия признается неудовлетворительной.

Контрольные критерии WESTGARD:

1_{3s} — одно из измерений КМ выходит за пределы $\bar{X} \pm 3S$ — случайная ошибка.

- 2_{2S} — два последних измерения КМ лежат выше $(\bar{X} + 2S)$ либо ниже $(\bar{X} - 2S)$ контрольного предела $2S$ — систематическая ошибка.
- R_{4S} — два измерения КМ в одной серии располагаются по разные стороны коридора $\bar{X} \pm 2S$ — случайная ошибка.
- 4_{1S} — четыре последних измерения КМ превышают $\bar{X} + 1S$ либо лежат ниже $\bar{X} - 1S$ контрольного предела $1S$ — систематическая ошибка.
- 10_{1S} — десять последних измерений КМ лежат по одну сторону от линии, соответствующей \bar{X} , — систематическая ошибка.

Оценка контрольных критериев после обнаружения нарушения правила 1_{2S} должна проводиться в определенной последовательности вручную или с помощью компьютерных программ

$$1_{3S} \rightarrow 2_{2S} \rightarrow R_{4S} \rightarrow 4_{1S} \rightarrow 10_{1S}.$$

Если обнаруживается хотя бы один из указанных признаков, все результаты ИФА, полученные в данной аналитической серии, считают неприемлемыми, анализ останавливают, выявляют и устраняют причины погрешностей. Пробы пациентов исследуют повторно.

Образцы построения контрольных карт и применения множественных контрольных правил Westgard приведены в приложениях № 3 и 4.

Эффективность использования метода

Предлагаемая методика внутрилабораторного контроля качества при тестировании на сифилис методов ИФА апробирована на 4 коммерческих тест-системах: «ТрепонемаСкрин» ЗАО «Биосервис», «ИФА-анти-Люис» ООО «Амеркард», «РекомбиБест-антипаллидум» ЗАО «ВекторБест» и «Treponema Screen» компании Dia Sorin (Италия) с использованием экспериментально-производственных серий контрольных материалов ЗАО «Медико-Биологический Союз» (4 сыворотки), НПО «Диагностические системы» (3 сыворотки) и «BioRad» (Torch-контрольный материал для диагностики пренатальных инфекций, в том числе содержащий антитела к бледной трепонеме — 1 сыворотка). Каждую контрольную сыворотку тестировали десятикратно в течение 10 дней.

Уровни внутрисерийной ($CV_{вс}$) воспроизводимости (сходимости) результатов для разных КМ составляли 1,8–13,1%, межсерийной (CV_{10}) воспроизводимости — 8,5–17,7%, что соответствовало (в среднем) отмечаемым в литературе приемлемым показателям воспроизводимости в ИФА (П.Г. Богуш с соавт., 2003).

Анализ контрольных карт, построенных в дублях по показателям ОП и КП, показал хорошие результаты, а именно — отсутствие (за исключением 1 случая) нарушений правил Westgard. Лишь в 1 случае (тест-система «ИФА-анти-Люис» Амеркард) в серии измерений был выявлен «работающий» критерий 4_{1S} , когда 4 последовательных измерения КМ двух уровней активности находились по одну сторону от среднего значения. Изучавшаяся тест-система была «на грани» истечения срока годности, что указало на достаточно высокую чувствительность (оперативность) вышеназванного критерия.

Предлагаемый метод внутрилабораторного контроля качества ИФА на сифилис является принципиально новым, так как он приближает эту методику к более тонким количественным методам анализа за счет использования объективных количественных критериев — ОП и КП. Он позволяет выявлять не только случайные, но и систематические ошибки тестирования, что выгодно отличает этот метод от общепринятых способов контроля результатов ИФА, использующих качественное сравнение опытных проб с данными исследования контрольных сызворток.

Литература

1. Приказ МЗ РФ № 8 от 12.01.1999 г. «О введении в действие положения о порядке инспекционного контроля за деятельностью клинико-диагностических и экспертных лабораторий в здравоохранении».
2. Приказ МЗ РФ № 220 от 26.05.2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов».
3. Приказ МЗ РФ № 45 от 07.02.2000 г. «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации».
4. Эль-Нейджи М.М., Хойк К., Каллнер А., Мейнард Д. Системы качества для медицинских лабораторий. Руководство по внедрению и динамическому наблюдению. СПб., 2001:125.
5. Медицинские лабораторные технологии. Том 1 / Под ред. А.И. Карпищенко. СПб., 2002: 406.
6. Основы статистики и методы ведения внутрилабораторного контроля качества. Руководство для врача клинической лабораторной диагностики. Методические рекомендации / Составители — Е.С. Павлова, Т.А. Куликова, И.В. Прищепа, М.И. Прищепа. — М., 2002:25.

Приложение 1

Регистрационная форма «Результаты установочных серий измерений показателей ОП и/или КП в контрольных материалах при проведении тестирования на сифилис методом ИФА»

Лаборатория: Отдел:	Показатель:	Дата проведения измерений с по Исполнитель:		
Контрольные материалы (названия)	Срок годности	Производители	№ партии	Паспортные значения (диапазон значений)
1.	1.	1.	1.	1.
2.	2.	2.	2.	2.
Прибор:	Методика измерений:	Реактивы:		

Число серий	Контрольный материал 1			Контрольный материал 2		
	Результат измерения (\bar{X}_i)	$(X_i - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$	Результат измерения (\bar{X}_i)	$(X_i - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
$n = 10$	$\bar{X}_{10} =$		$\sum (X_i - \bar{X})^2 =$	$\bar{X}_{10} =$		$\sum (X_i - \bar{X})^2 =$
	$CV_{10} =$				$CV_{10} =$	

Число дополнительных серий	Контрольный материал 1			Контрольный материал 2		
	Результат измерения (\bar{X}_i)	$(X_i - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$	Результат измерения (\bar{X}_i)	$(X_i - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
$n = 20$	$\bar{X}_{20} =$		$\sum (X_i - \bar{X})^2 =$	$\bar{X}_{20} =$		$\sum (X_i - \bar{X})^2 =$
	$CV_{20} =$				$CV_{20} =$	

Заведующий серологической лабораторией (подпись)

Регистрационная форма «Оценка сходимости результатов измерений ОП (и/или КП) при проведении тестирования на сифилис ИФА-методом»

Лаборатория:		Показатель:	
Отдел:			
Дата измерения:		Исследуемый материал (нужное подчеркнуть): проба пациента или контрольный материал	
Методика измерения:		Контрольный материал (название, диапазон значений):	
Исполнитель:	Производитель контрольного материала:	№ партии контрольного материала:	Срок годности контрольного материала:

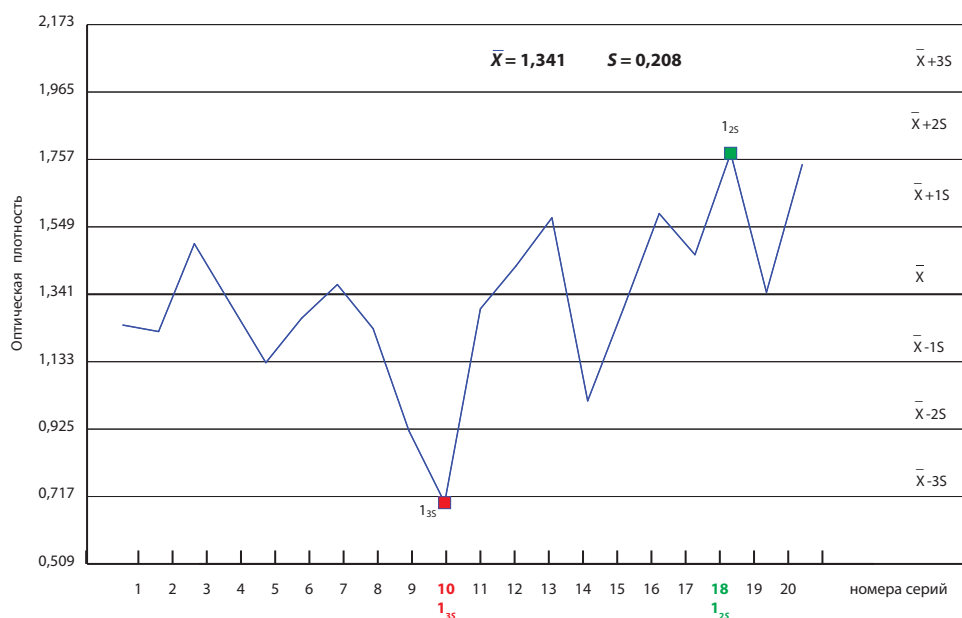
Порядковый номер измерения	Результат измерения (\bar{X}_i)	$(X_i - \bar{X})$	$(X_i - \bar{X})^2$
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
Число результатов (n) = 10	$\sum 10$ результатов измерений = $\bar{X} =$	$\sum (X_i - \bar{X})^2 =$	
$CV_{сх} =$	0,5 $CV_{сх} =$	Сходимость приемлема Да Нет	

Заведующий серологической лабораториейподпись

Образцы построения контрольных карт:

1. Построение контрольной карты по ОП (контрольный материал с патологическими значениями).
2. Построение контрольной карты по ОП (контрольный материал со значениями нормального диапазона).
3. Построение контрольной карты по R (контрольный материал с патологическими значениями).
4. Построение контрольной карты по R (контрольный материал со значениями нормального диапазона).

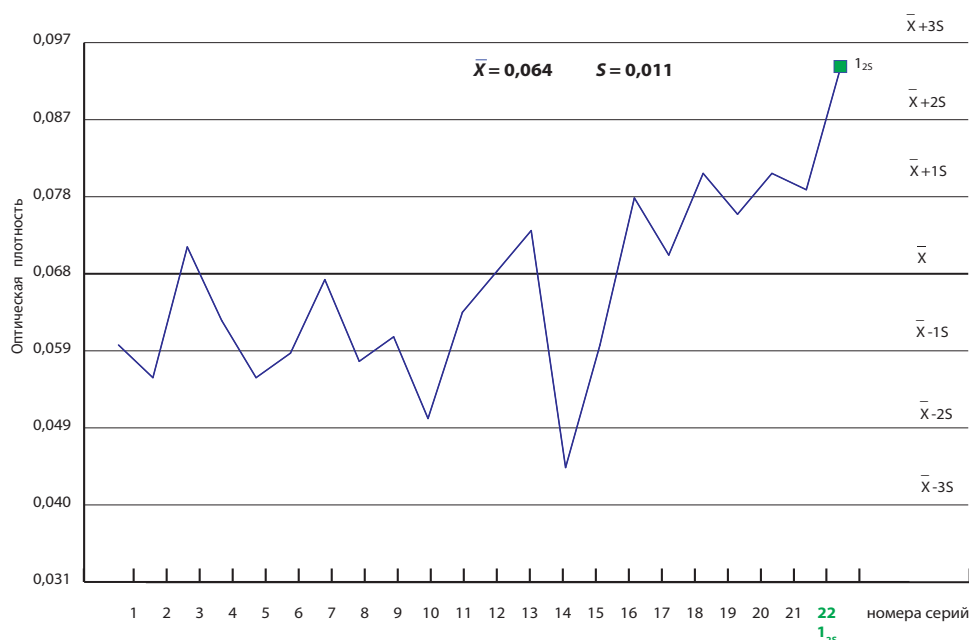
**Пример построения контрольной карты по ОП
(контрольный материал с патологическими значениями)**



Комментарий:

в серии 10 нарушен критерий 1_{3S} ,
в серии 18 нарушено основное правило 1_{2S} .

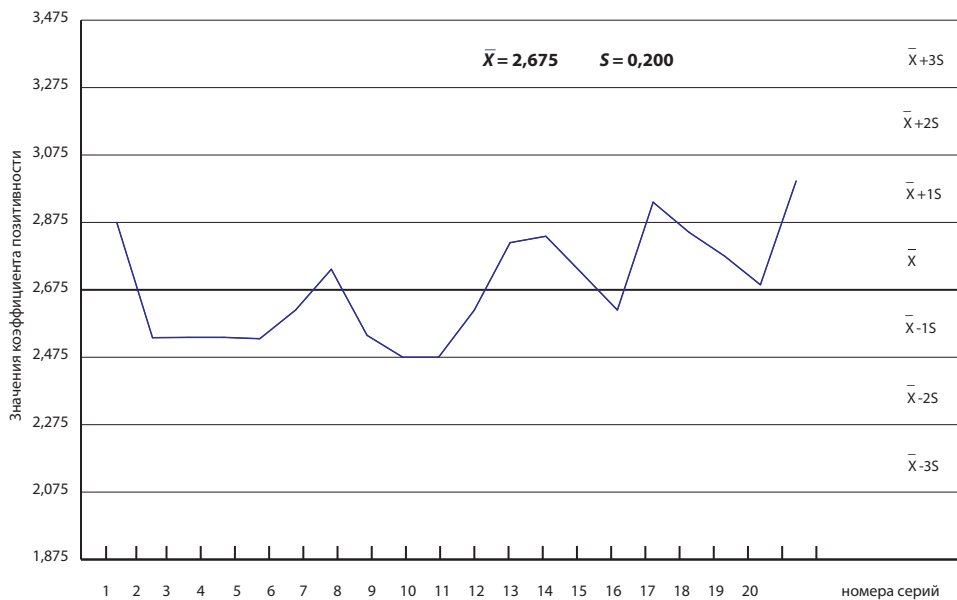
**Пример построения контрольной карты по ОП
(контрольный материал со значениями нормального диапазона)**



Комментарий:

аналитическая серия 22 признается неудовлетворительной, так как нарушено основное правило 1_{2S} , при этом ОП четырех последних измерений КМ (18–21) превышает $\bar{X} + 1S$ (систематическая ошибка).

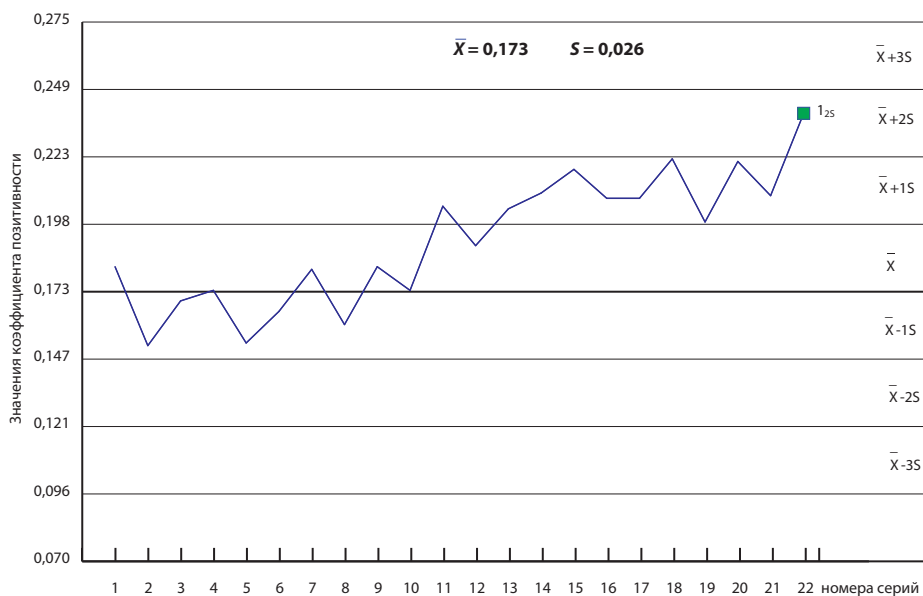
Пример построения контрольной карты по R (контрольный материал с патологическими значениями)



Комментарий:

в установочной серии из 20 определений не установлено нарушений критериев Westgard.

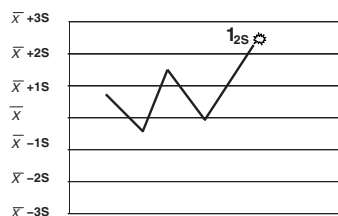
Пример построения контрольной карты по R (контрольный материал со значениями нормального диапазона)



Комментарий:

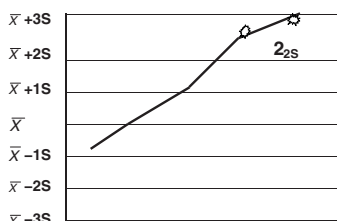
аналитическая серия 22 признается неудовлетворительной, так как нарушено основное правило 1_{2S} , при этом ОП десяти последних измерений КМ (18–21) превышают $\bar{X} + 1S$ (систематическая ошибка).

Приложение 4

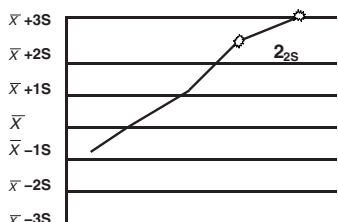
Правило 1_{2s}

Предупредительный критерий или основное контрольное правило Westgard: значение одного из контрольных материалов вышло за пределы $\pm 2S$.

Если для оценки контроля качества опираться на одно это правило без последующего применения других контрольных критериев, то имеется высокая вероятность ошибочной выбраковки результатов данной аналитической серии.

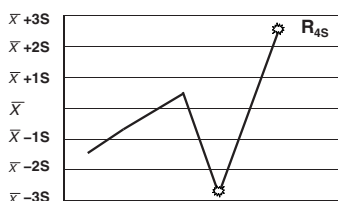
Правило 1_{3s}

Значение одного контрольного материала вышло за пределы $\pm 3S$, что в большей мере может свидетельствовать о случайной ошибке, но не исключается и наличие систематической ошибки, целесообразно проверить весь технологический процесс, устранить неполадки и переставить всю аналитическую серию заново.

Правило 2_{2s}

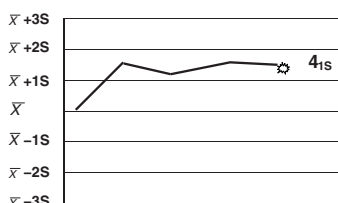
Два последних измерения контрольного материала вышли за пределы $2S$, происходит накопление систематической ошибки.

Аналитическую серию следует переделать заново после устранения выявленных нарушений.

Правило R_{4s}

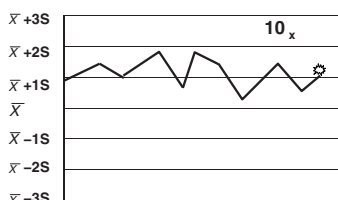
Выявляет случайную ошибку в том случае, если два последовательных измерения контрольного материала в одной серии располагаются по разные стороны коридора $\bar{X} \pm 2S$, то есть имеют разницу $4S$.

Необходимо проанализировать ход исследования, выявить неполадки и повторить исследование.

Правило 4_{1s}

Результаты четырех последовательных измерений контрольного материала располагаются по одну сторону от среднего $+1S$ или $-1S$.

Поиск и устранение причин систематической ошибки. Повторение последней аналитической серии.

Правило 10_x

10 последовательных результатов измерения контрольного материала находятся по одну сторону от средней арифметической.

Поиск и устранение причин систематической ошибки. Повторение последней аналитической серии.

МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ШЛИФОВКА В КОРРЕКЦИИ КОСМЕТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ

Медицинская технология № ФС-2006/252-у

от 15 августа 2006 года

ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт»

Аннотация

Микрокристаллическая дермабразия (микродермабразия) — современный высокоэффективный метод косметической коррекции атрофических рубцов (после акне, ветряной оспы), дисхромий, гиперпигментаций, стрий, мелких морщин. В основе технологии лежит механическое воздействие на кожу абразивными частицами (кристаллами оксида алюминия), обеспечивающее эксфолиацию ороговевших частиц эпидермиса или вызывающее более глубокое шелушение (до сосочкового слоя кожи). В результате микродермабразии стимулируются процессы регенерации, усиливается образование компонентов внеклеточного матрикса дермы (коллагена, эластина), наблюдается сглаживание кожного профиля, активизируется микроциркуляция.

Микрокристаллическая шлифовка предназначена для врачей-дерматовенерологов, работающих в области косметологии, и челюстно-лицевых хирургов, прошедших специальное обучение.

Заявитель: ФГУ «ЦНИКВИ Росздрава».

Авторы: академик РАМН, профессор Кубанова А.А., к.м.н. Забненкова О.В., Захарова О.В.

Рецензенты:

Профессор кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета РГМУ, д.м.н. Е.В. Матушевская.

Зав. кафедрой кожных и венерических болезней Московского государственного медико-стоматологического университета, профессор Ю.Н. Перламуртов.

Введение

Врожденные и приобретенные косметические дефекты кожи (атрофические рубцы, расширенные поры, гиперпигментации, дисхромии, инволюционные изменения кожи) нередко приводят к выраженным психосоциальным расстройствам. Наиболее распространёнными методами их коррекции являются: химический пилинг трихлоруксусной и салициловой кислотами, лазерная дермабразия, классическая дермабразия. Данные методы позволяют достичь вполне удовлетворительных результатов коррекции косметических дефектов, однако длительность и тяжесть реабилитационного периода, высокая травматичность

процедур, риск развития осложнений (персистирующей эритемы, обострения герпетической инфекции, формирования демаркационной линии) значительно ограничивают их широкое клиническое использование. Это обусловило необходимость разработки новой, менее травматичной технологии коррекции косметических дефектов кожи, обладающей минимальным риском осложнений и не требующей длительного реабилитационного периода.

Метод микрокристаллической шлифовки (микродермабразии) применяется с конца 80-х годов XX века. Как показали многочисленные научные исследования, интактные микрокристаллы при введении в кожу позволяют обеспечить прецизионную абразию микронных слоёв эпидермиса. В основе микрокристаллической шлифовки лежит способность абразивных частиц (кристаллов оксида алюминия) обеспечивать быструю эксфолиацию ороговевших частиц эпидермиса, а также вызывать более глубокое шелушение кожи (до сосочкового слоя кожи). В зависимости от глубины воздействия может наблюдаться лёгкое покраснение, проходящее через несколько минут, или развиваться выраженное реактивное воспаление, сопровождающееся покраснением, отёком, небольшой болезненностью и последующим шелушением.

Помимо улучшения клинического состояния кожи (изменение цвета, повышение тургора, устранение морщин и пигментаций), микрокристаллическая шлифовка способствует восстановлению ее структуры, в частности, уменьшению дегенеративных изменений коллагеновых и эластиновых волокон.

Данная технология является особенно высокоэффективной при коррекции рельефа кожи и обладает низкой травматичностью, что позволяет рекомендовать ее к широкому внедрению в клиническую практику.

Показания к использованию медицинской технологии

Основными показаниями к микрокристаллической дермабразии являются: коррекция травматических и атрофических рубцов, рубцов после акне, стрий, гиперпигментаций, дисхромий, а также инволюционных изменений кожи, характеризую-

щихся изменением макро- и микрорельефа кожи, поверхностными морщинами.

Противопоказания к использованию медицинской технологии

Абсолютные противопоказания:

1. Тяжелые соматические заболевания.
2. Аутоиммунные заболевания.
3. Онкологические заболевания.
4. Коллагенозы.
5. Склонность к формированию келоидных рубцов.
6. Дерматозы в стадии обострения.
7. Нарушение свёртываемости крови.
8. Приём изотретиноина (роаккутана) и других ретиноидов.
9. Беременность.

Относительные противопоказания:

— общие заболевания в стадии обострения.

Во время проведения курса микродермабразии не рекомендуется использовать наружные лекарственные препараты и косметические средства, содержащие салициловую кислоту, ретиноевую кислоту, абразивные вещества, спирты.

Материально-техническое обеспечение

Для проведения микродермабразии используются:

1. Аппарат для проведения процедуры микрокристаллической дермабразии со следующими характеристиками: максимальное давление компрессора 2 атм, максимальное разрежение 0,1 атм (Регистрационное удостоверение МЗ РФ

№ 2003/23, 2003/24 от 15.01.2003. Сертификат соответствия № РОСС DE.МЕ20.D03653).

2. Раствор для дезинфекции кожи (хлоргексидина биглюконат; спиртовой раствор 96°).
3. Резиновые перчатки.
4. Одноразовая шапочка.
5. Одноразовые марлевые салфетки или ватные диски для удаления остатков кристаллов оксида алюминия с кожи после проведения процедуры.

Описание медицинской технологии

Перед проведением процедуры микрокристаллической шлифовки кожа должна быть тщательно обезжирена, что подготавливает кожу к процедуре. Выбор глубины шлифовки зависит от типа кожи пациента, степени выраженности косметических дефектов.

Микродермабразия

Шлифовку кожи кристаллами алюминия (микрокристаллическая дермабразия) проводят с учетом массажных линий. Движения начинают с области лба, затем переходят на щеки, подбородок, нос и шею. Движения наконечника осуществляют плавно от центра к периферии. Движения по ходу массажных линий должны проводиться таким образом, чтобы одна линия немного перекрывала последующую, что обеспечивает равномерность воздействия. В момент движения кожу лица пациента придерживают рукой, предотвращая её перерастяжение или последующее возникновение локальных кровоизлияний. Для проведения более глубокого воздействия, особенно при проведении лечения


ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

№ ФС-2006/123-У от «15» августа 2006 г.
Действительно до «15» августа 2016 г.

Название медицинской технологии:
**МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ШЛИФОВКА В
КОРРЕКЦИИ КОСМЕТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ.**

Аннотация:
Микрокристаллическая дермабразия (микродермабразия) – эффективный метод косметической коррекции атрофических рубцов (после акне, ветряной осы), дисхромий, гиперпигментаций, стрий, мелких морщин. В основе технологии лежит механическое воздействие на кожу абразивными частицами (кристаллы оксида алюминия), обеспечивающее эксфолиацию ороговевших частей эпидермиса или вызывающее более глубокое исцеление (до сосочкового слоя кожи). В результате микродермабразии стимулируются процессы регенерации, усиливается образование компонентов внеклеточного матрикса дермы (коллагена, эластина), наблюдается сглаживание кожного профиля, активизируется микроциркуляция.

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

Разработчик:
ФГУ Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава (107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, корп. 4).

Медицинская технология предназначена для врачей-дерматовенерологов, работающих в области косметологии, и челюстно-лицевых хирургов, прошедших специальное обучение.

**Руководитель
Федеральной службы**


Р.У. Журбен
(подпись, печать)

*Регистрационное удостоверение без приложения недействительно.
Форм. 04-0014. 07.04.2004.

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

**ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ**

№ ФС-2006/123-У от «15» августа 2006 г.

Название медицинской технологии:
**МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ШЛИФОВКА В
КОРРЕКЦИИ КОСМЕТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ**

Показания:

- Коррекция травматических, атрофических рубцов, рубцов после акне, стрий, гиперпигментаций, дисхромий;
- Неволоночные изменения кожи, характеризующиеся изменением макро- и микрорельефа кожи, поверхностными морщинами.


Противопоказания:
Абсолютные:

- Тяжелые соматические заболевания;
- Аутоиммунные заболевания;
- Онкологические заболевания;
- Коллагенозы;
- Дерматозы в стадии обострения;
- Склонность к формированию келоидных рубцов;
- Дерматозы в стадии обострения;
- Нарушение свертываемости крови;
- Прием изотретиноина (Роаккутан) и других ароматических стероидов;
- Беременность.

Относительные:

- Общие заболевания в стадии обострения.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии:
Аппарат для проведения процедуры микрокристаллической дермабразии со следующими характеристиками: максимальное давление компрессора 2 атм, максимальное разрежение 0,1 атм; раствор для дезинфекции кожи (хлоргексидина биглюконат, спиртовой раствор 96°).

**Руководитель
Федеральной службы**


Р.У. Журбен
(подпись, печать)

Форм. 04-0014. 07.04.2004.

морщин или рубцовых изменений, движение канюли должно осуществляться поперёк массажных линий.

В области век процедура микродермабразии не проводится.

Во время проведения процедуры микрокристаллической шлифовки пациенты ощущают чувство легкого покалывания.

После завершения процедуры лицо должно иметь равномерно розовый или красный цвет.

Время воздействия на кожу

Процедура поверхностной микродермабразии занимает от 15 до 30 минут в зависимости от толщины кожи и выраженности косметических дефектов.

Появление эритемы и «кровояной росы» на обработанных участках кожи является показанием к завершению процедуры. Воспалительная реакция может проявиться в течение 12 часов после процедуры, о чём необходимо предупреждать пациентов.

В случае чрезмерно длительного воздействия микрокристаллами оксида алюминия может произойти чрезмерно глубокое повреждение кожи до сосочкового слоя дермы с образованием эрозий, появлением участков локального кровоизлияния. В этом случае в период реабилитации на данных участках возможно формирование корочек и поствоспалительной гиперпигментации, как результат активизации секреторной активности меланоцитов.

При недостаточном воздействии (отсутствии «кровояной росы») эффект сглаживания рельефа кожи будет небольшим.

После проведения процедуры микродермабразии на область воздействия наносят увлажняющий, противовоспалительный крем или маску.

Частота проведения процедур

Процедуру микрокристаллической шлифовки проводят 1 раз в неделю, всего на курс — 5–15 процедур.

Уход за кожей после процедуры микрошлифовки

Через 12–24 часа после процедуры микрокристаллической дермабразии начинается процесс активной регенерации и эксфолиации, который полностью завершается на 4–5-е сутки. В случае возникновения выраженной эксфолиации (результат проведения микрокристаллической шлифовки до «кровояной росы») пациентам рекомендуют применять увлажняющие, индифферентные кремы, а при проведении процедур в весенне-летний период — дополнительно использовать солнцезащитные кремы.

Возможные осложнения и методы их коррекции

При соблюдении разработанной методики выполнения процедуры микрокристаллической шлифовки осложнения встречаются крайне редко.

Ожидаемыми реакциями после микрокристаллической шлифовки являются: покраснение кожи в области воздействия и шелушение. При более глубоком воздействии (при глубокой атрофии, «штампованных» рубчиках) возможно образование «кровояной росы» и поверхностных эрозий. Эти явления самостоятельно разрешаются в течение 5–7 дней после проведения процедуры. Ежедневное использование противовоспалительного крема позволяет сократить время реабилитации.

При несоблюдении правил асептики/антисептики возможно присоединение вторичной инфекции.

После микрокристаллической дермабразии рекомендуется избегать избыточной инсоляции в течение 1 месяца. При проведении шлифовки в весенне-летний период рекомендуется ежедневное нанесение солнцезащитного крема (SPF 40–60).

Риск формирования тяжелых осложнений, таких как обострение герпетической инфекции и акне, поствоспалительная гиперпигментация, гипертрофические и келоидные рубцы и пр., при проведении микрокристаллической шлифовки сведен к нулю.

Эффективность микродермабразии

В отделении медицинской косметологии ФГУ «ЦНИКВИ Росздрава» курс микрокристаллической шлифовки (10 процедур) проведен 298 пациентам в возрасте от 15 до 39 лет с различными косметическими дефектами кожи: посттравматическими рубцами, дисхромиями, гиперпигментациями, стриями (таблица 1).

Таблица 1

Косметические дефекты	Количество пациентов	%
Рубцовые изменения	217	72,8
Дисхромии	70	23,4
Стрии	3	1,0
Гиперпигментации	5	1,6
ВСЕГО	298	100

После проведения 10 процедур микрокристаллической шлифовки все пациенты отмечали улучшение состояния кожи, сглаживание её рельефа, разглаживание мелких рубчиков и пор, уменьшение мелких морщин. Кожа приобретала свежий вид. Все пациенты удовлетворительно переносили микрокристаллическую шлифовку, сохраняли социальную и деловую активность.

Полный регресс дисхромий отмечен у 61 (87,1%) пациента.

При микродермабразии стрий все трое больных отмечали частичное их сглаживание.

При коррекции гиперпигментаций полного регресса не было получено ни у одного из пациентов, частичное осветление отметили 4 (75%) больных. У 1 (25%) пациента каких-либо изменений не наблюдали.

Реабилитационный период характеризовался развитием эритемы умеренной интенсивности, которая сохранялась в течение 2–4 часов, и эксфолиации, регрессировавшей на 3–4-й день после процедуры.

Вывод

Микродермабразия — высокоэффективный, безопасный метод шлифовки кожи, не требующий проведения местной или общей анестезии. Технология рекомендуется для коррекции травматических и атрофических рубцов, рубцов после акне, стрий, гиперпигментации и при дисхромии, а также инволюционных изменений кожи, характеризующихся изменением макро- и микрорельефа кожи, поверхностными морщинами.

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Л. Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, Н. В. ФРИГО, Н. Л. КАГАНОВА, С. В. ЯКОВЛЕВА

Role of molecular and genetic markers in forecasting the therapeutic response to genetically engineered biological preparations

L. F. ZNAMENSKAYA, N. V. FRIGO, N. L. KAGANOVA, S. V. YAKOVLEVA

ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», Москва

В обзоре приведены данные литературы о роли цитокина TNF- α в патогенезе псориаза и оценке эффективности применения генно-инженерных биологических препаратов, являющихся блокаторами TNF- α , для лечения больных псориазом и некоторыми другими аутоиммунными заболеваниями (болезнь Крона, ревматоидный артрит). Показано, что инфликсимаб, который представляет собой комплексный химерный моноклональный иммуноглобулин класса IgG1, состоящий из константных участков иммуноглобулина человека и переменных участков мышиных иммуноглобулинов, блокирует эффекты как растворимого, так и сцепленного с мембраной TNF- α . Приведены результаты исследований, указывающих на возможность как положительного (связанного с наступлением ремиссии), так и отрицательного (связанного с отсутствием эффекта от лечения или с развитием осложнений) ответа больных псориазом на лечение биологическими модификаторами иммунного ответа. Обсуждается роль генетических факторов, в частности, мутаций в генах больных псориазом, ответственных за синтез TNF- α и рецепторов к нему, в наблюдающейся вариабельности ответа больных псориазом на лечение биологическими модификаторами иммунного ответа, а также возможность применения молекулярно-генетических маркеров в прогнозировании терапевтического ответа на генно-инженерные биологические препараты.

Ключевые слова: псориаз, фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α), инфликсимаб, молекулярно-генетические маркеры, мутации, однонуклеотидный полиморфизм (SNP).

Psoriasis is a multigene and multifactorial disease. About 2-3% of the human population all over the world suffer from it on average. Taking into account the important pathogenetic role that TNF- α (alpha tumor necrosis factor) proinflammatory cytokine plays in psoriasis development, a fundamentally new approach to the therapy of the disease using genetically engineered biological preparations, which inhibit the cytokine on a selective basis, was developed. Infliximab being a chimeric IgG1 antibody derived from a line of recombinant cells is a representative of the drug group. According to contemporary references, genetic factors play an important role in the patients' individual response to the treatment. Since the concept of personalized treatment approach has become an object of close attention in medicine nowadays, studies of genetically predictable responses to administering TNF- α blockers to psoriasis patients is an urgent problem in today's medicine.

Key words: psoriasis, alpha tumor necrosis factor (TNF- α), Infliximab, single-nucleotide polymorphism (SNP).

Псориаз (чешуйчатый лишай) представляет собой хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы, характеризующееся многообразными клиническими проявлениями. При псориазе происходит гиперпролиферация эпидермальных клеток, нарушение дифференцировки кератиноцитов и воспаление дермы, развивающиеся в результате инфильтрации активированными Т-лимфоцитами, нейтрофилами, клетками Лангерганса и макрофагами, продуцирующими фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [1]. TNF- α в свою очередь индуцирует продукцию других провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , интерлейкины -1 β , -6, -8, -15 и др.) путём активации транскрипционных факторов и

сигнальных путей, в частности NF- κ B [2]. Длительному существованию воспалительного процесса, а также нарушению его саморегуляции при псориазе способствует сравнительно малая доля среди лимфоцитарного инфильтрата дифференцированных Th₂-лимфоцитов, продуцирующих противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-5, IL-10) [3].

TNF- α является одним из ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе псориаза [4]. В организме человека TNF- α может существовать в двух формах: связанной с клеточной мембраной и свободной (растворимой). Взаимодействие TNF- α со специфическими рецепторами (TNFR1 и TNFR2) приводит к формированию внутри клетки мультифункциональных белковых комплексов, активирующих разнообразные пути передачи сигналов. Эти комплексы обеспечивают специфические клеточные ответы — от активации генов, пролиферации и дифференцировки клеток до их деструкции через некроз или апоптоз [5, 6].

Большие успехи в лечении больных псориазом достигнуты благодаря разработке и внедрению в клиническую практику лекарственных средств, селективно блокирующих действие TNF- α . Селективное связывание как свободного, так и сцепленного с клеточной мембраной лимфоцитов и макрофагов TNF- α препятствует его взаимодействию со специфическими рецепторами и проявлению биологических эффектов: не индуцируется синтез других провоспалительных цитокинов, простагландинов и окиси азота, в результате чего подавляются экссудация и инфильтрация, а также не стимулируется пролиферация кератиноцитов [2, 5]. Кроме того, блокада связанного с мембраной лимфоцитов и макрофагов TNF- α приводит к подавлению пролиферации иммунокомпетентных клеток и угнетению иммунной реактивности в целом [1, 7]. Одним из блокаторов TNF- α является генно-инженерный биологический препарат — инфликсимаб, который представляет собой комплексный химерный моноклональный иммуноглобулин класса IgG1, состоящий из константных участков иммуноглобулина человека и вариабельных участков мышиных иммуноглобулинов. Инфликсимаб блокирует эффекты как растворимого, так и сцепленного с мембраной TNF- α .

Инфликсимаб применяется для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, болезни Крона, а также псориаза.

Опубликованы результаты крупных контролируемых рандомизированных исследований, посвящённых применению инфликсимаба — IMPACT, IMPACT-2, SPIRIT, EXPRESS, подтвердивших высокую эффективность применения препарата у больных псориазическим артритом и псориазом средне-тяжёлой и тяжёлой форм [3, 5, 8–11].

Однако не во всех случаях блокаторы TNF- α оказывают положительное действие у больных псориазом. В исследовании SPIRIT у 23% пациентов были обнаружены антитела к инфликсимабу. Причем у этих пациентов препарат был не только менее эффективен, но и применение его сопровождалось большим числом нежелательных инфузионных реакций [12].

Интенсивность продукции и локальная концентрация TNF- α в зоне воспаления существенно различаются у больных псориазом и чётко коррелируют с тяжестью заболевания, интенсивностью прогрессирования симптомов и развитием псориазического артрита [13]. Очевидно, что такие различия будут отражаться на эффективности лечения блокаторами TNF- α . В свою очередь, интенсивность продукции TNF- α в зоне воспаления генетически детерминирована и может определяться полиморфизмом как самого гена TNF- α , так и других патогенетически связанных областей генома.

Цитокин TNF- α кодируется однокопийным геном TNF- α , который расположен на коротком плече 6-й хромосомы человека (6p21.3). Ген TNF- α со-

держит 5 микросателлитных участков (TNFa, TNFb, TNFc, TNFd, TNFe), для которых описано 14, 7, 2, 7 и 3 аллельных варианта соответственно, расположен между генами I и II классов главного комплекса гистосовместимости и сцеплен с ними. В промоторной области гена TNF- α и в самом гене обнаружены SNP (однонуклеотидные замены), из которых наиболее часто встречаются SNP в позициях –1031, –863, –857, –851, –419, –376, –308, –238, –163 и –49. Описанные полиморфизмы могут влиять на экспрессию и, следовательно, интенсивность продукции TNF- α [14].

S. Mascheretti и соавт. обнаружили, что полиморфизмы гена TNFR2 (6-й экзон — мутантный аллель 196Arg и 2-й экзон) ассоциированы с отсутствием ответа на лечение инфликсимабом. В то же время полиморфизмы промоторной области гена TNF- α (–238, –308, –376, –857, –1031) не ассоциированы с ответом на лечение [15].

H. Matsukura и соавт. исследовали связь между полиморфизмами нуклеотидных последовательностей генов рецепторов TNF- α TNFR1 (rs767455 и rs4149570) и TNFR2 (rs1061622, rs1061624 и rs3397) и эффективностью терапии инфликсимабом у 80 пациентов с болезнью Крона. Установлено, что наличие минорного аллеля rs767455 связано с низкой эффективностью терапии по сравнению с наиболее распространенным (немутантным) генотипом. Распределение гаплотипов гена TNFR2 (rs1061624 и rs3397) также оказалось различным в группах пациентов, отвечающих на лечение инфликсимабом и резистентных к нему. На основании полученных результатов авторы высказали предположение, что генотипы рецепторов TNF- α могут быть ответственны за различный клинический ответ на инфликсимаб у пациентов с болезнью Крона [16].

T. Ozeki и соавторы изучали влияние сочетаний гаплотипов LTA (lymphotoxin- α) с шестью SNP гена TNF- α (–857C/T, –522C/G, –357A/C, –261C/G, –159G/T и –96G/T) на эффективность терапии инфликсимабом больных болезнью Крона. Различия в терапевтическом эффекте инфликсимаба у этих больных частично может быть объяснено наличием полиморфизма 857C/T [17].

A. Louis и соавт. продемонстрировали, что позитивный клинический ответ на лечение инфликсимабом был ассоциирован с повышенным уровнем C-реактивного белка, но не связан с полиморфизмом в позиции –308 гена TNF- α [18].

Taylor и соавт. установили, что пациенты с болезнью Крона, имеющие SNP в позициях –308A и –238G гена TNF- α , хуже остальных отвечают на лечение инфликсимабом. Однако в двух когортных исследованиях (226 и 534 пациента) было доказано отсутствие связи SNP в позиции –308 с ответом больных на лечение инфликсимабом.

В мультицентровом исследовании ACCENT1 проанализированы SNP -238, -308, -376, -857 и -1031 гена TNF- α , -609 и +36 гена TNFRI, +168, +587, +1663 и +1690 гена TNFRII. Установлено, что низкая эффективность применения инфликсимаба у больных болезнью Крона статистически достоверно связана с SNP в позиции +578 гена TNFRII. По остальным генетическим маркерам достоверных различий не найдено.

A. Shetty и A. Forbes показали возможность существования связи между низкой клинической эффективностью терапии инфликсимабом и повышенным уровнем транскрипционного фактора NF- κ B, а также гомозиготным полиморфизмом 6-го гена TNFRII [19].

При изучении эффективности лечения больных ревматоидным артритом другим биологическим препаратом — этанерсептом, также блокирующим TNF- α , L. Padyukov и соавт. проанализировали полиморфизм ряда генов цитокинов, а именно TNF- α (полиморфизм в позиции -308), интерлейкина-10 (IL-10) (полиморфизм в позиции -1087), трансформирующего фактора роста в TGF β 1 (codon 25), антагониста рецептора интерлейкина-1 IL1RN (intron 2). Результаты исследования показали, что у абсолютного большинства пациентов комбинация аллелей -308 TNF1/TNF1 и -1087 G/G IL-10 была связана с положительным ответом на этанерсепт, а комбинация аллелей, состоявшая из A2 IL1RN и редкого C аллеля в кодоне 25 гена TGF β 1, — с неудовлетворительным ответом [20].

M. Fabris и соавт. исследовали влияние полиморфизмов -238 и +489 в гене TNF- α на эффективность лечения блокаторами TNF- α больных ревматоидным артритом. Продемонстрировано, что генотип -238A/G отсутствует у пациентов, резистентных к этой терапии, но представлен у пациентов со средней степенью выраженности ответа на лечение. Гомозиготность -238G/G ассоциирована с тяжелым течением заболевания и отсутствием ответа на терапию; +489 полиморфизм не ассоциирован с той или иной выраженностью ответа на препарат у больных ревматоидным артритом [21].

В исследованиях M. Seitz с соавт. установлено, что среди 86 больных ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом терапия блокаторами TNF- α была более эффективной у пациентов с генотипом -308 G/G, чем у больных с генотипами A/A или A/G [22].

A. Chatzikyriakidou и соавт. изучали влияние полиморфизмов 36A/G (экзон 1) гена TNFRI, 676T/G (Met196Arg, экзон 6) гена TNFRII, -857C/T, -308 G/A, -238G/A в промоторной области и 489G/A (интрон 1) гена TNF- α на эффективность лечения инфликсимабом больных ревматоидным артритом. Обнаружено, что положительный ответ на лечение наблюдался у больных при комбинации аллеля 676T гена TNFRII и аллеля -857C гена TNF- α в гомозиготных состоя-

ниях. Этот факт свидетельствует о том, что совместное изучение полиморфизмов 676T/G гена TNFRII и -857C/T гена TNF- α может быть использовано для прогнозирования терапевтического ответа на лечение инфликсимабом у больных ревматоидным артритом [23].

Таким образом, как показали результаты изучения доступной литературы, ген TNF- α может выступать в роли гена-кандидата, ответственного за предрасположенность как к развитию псориаза, так и к определенному терапевтическому ответу на лечение больных псориазом биологическими модификаторами иммунного ответа (в частности, блокаторами TNF- α). Выявление и тестирование молекулярных маркеров эффективности и безопасности лечения больных псориазом генно-инженерными биологическими препаратами позволит изучить возможные причины неэффективности лечения этими средствами на уровне молекулярных мишеней их фармакологического воздействия и послужит эффективным критерием отбора пациентов для целенаправленного проведения медикаментозной терапии.

Литература

1. Veale D.J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis / *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — N. 64. — P. 26–29.
2. Cordoro K.M., Feldman S.R. TNF- α Inhibitors in Dermatology / *Skin Therapy Lett.* — 2007 Sep. — N. 12(7). — P. 4–6.
3. Schottelius A.J.G., Moldawer L.L., Dinarello C.A. et al. Biology of tumor necrosis factor- α — implications for Psoriasis / *Exp. Dermatol.* — 2004. — N. 13. — P. 193–222.
4. Mease P. TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis and psoriasis / *Ann. Rheum. Dis.* — 2004 Jul. — N. 63(7). — P. 755–8.
5. TNF-alpha Inhibitors. Edited by J.M. Weinberg and R. Buchholz. — 2006 Birkhauser Verlag, P.O. Box 133, CH-4010 Basel, Switzerland.
6. Wollina U., Hansel G., Koch A. et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasisform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients / *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2008. — N. 9(1). — P. 1–14.
7. Galindo M.P., Bartlett B.L., Gewirtzman A. et al. Etanercept: an overview of its role in the treatment of psoriasis. // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* — 2008 Mar. — Vol. 4(3). — P. 305–10.
8. Franssen J., Antoni C., Mease P.J. et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors / *Ann. Rheum. Dis.* — 2006 Oct. — N. 65(10). — P. 1373–8.
9. Nikas S.N., Voulgari P.V., Takalou I.P. et al. Healing of psoriatic skin lesions, and improvement of psoriatic arthritis resistant to immunosuppressive drugs, after infliximab treatment / *Ann. Rheum. Dis.* — 2005 Nov. — N. 64(11). — P. 1665–7.
10. Antoni C., Krueger G.G., de Vlam K. et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial / *Ann. Rheum. Dis.* — 2005 Aug. — N. 64(8). — P. 1150–7.
11. Voulgari P.V., Venetsanopoulou A.I., Epagelis E.K. et al. Infliximab in refractory psoriatic arthritis with severe psoriasis: a 2-year experience / *Ann. Rheum. Dis.* — 2007 Feb. — N. 66(2). — P. 270–1.
12. Schering Plough Ltd. Remicade: Summary of Product Characteristics, dated 29th September 2005. Accessed 02.11.05.
13. Balding J., Kane D., Livingstone W. et al. Cytokine Gene Polymorphisms Association With Psoriatic Arthritis Susceptibility and Severity / *Arthritis & Rheumatism* — 2003 May. — Vol. 48. — N. 5. — P. 1408–1413.
14. Craven N.M., Jackson C.W., Kirby B. et al. Cytokine gene polymorphisms in psoriasis / *British Journal of Dermatology* — 2001. — N. 144. — P. 849–853.

15. Mascheretti S. Pharmacogenetic investigation of the TNF/TNF-receptor system in patients with chronic active Crohn's disease treated with infliximab / S.Mascheretti, J.Hampe, T.Kuhbacher et al. // Pharmacogenomics J. – 2002. – Vol.2, №2. – P. 127-136.
16. Matsukura H. Genetic polymorphisms of TNF receptor superfamily 1A and 1B (TNFRSF1A and TNFRSF1B) affect responses to infliximab in Crohn's disease patients in Japan / H.Matsukura, S.Ikeda, N.Yoshimura et al. // Aloment Pharmacol Ther. – 2008. – Jan 28.
17. Ozeki T. Analysis of linkage between lymphotoxin alpha haplotype and polymorphisms in 5'-flanking region of tumor necrosis factor alpha gene associated with efficacy of infliximab for Crohn's disease patients / T.Ozeki, Y.Furuya, C.Nagano et al. // Mutat Res. – 2006. – Dec. - Vol.602, №1-2. – P. 170-174.
18. Louis E. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism / E.Louis, S.Vermeire, P.Rutgeerts et al. // Scand J Gastroenterol. – 2002. – Jul. - Vol.37, №7. – P. 818-824.
19. Shetty A. Pharmacogenomics of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with Crohn's disease / A.Shetty, A.Forbes // Am J Pharmacogenomics – 2002. - Vol. 2, № 4. – P. 215-221.
20. Padyukov L. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis / L. Padyukov, J. Lampa, M.Heimbürger et al. // Ann Rheum Dis. – 2003. – Jun. – Vol. 62, №6. – P.526-529.
21. Fabris M. TNF-alpha gene polymorphisms in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF-alpha agents: preliminary results / M.Fabris, E.Di Poi, S.Sacco et al. // Reumatismo. – 2002. – Vol. 54, №1. – P. 19-26.
22. Seitz M. The -308 tumour necrosis factor- α gene polymorphism predicts therapeutic response to TNF- α -blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients / M. Seitz, U. Wirthmüller, B. Müller et al. // Rheumatology – 2007. – Vol. 46, №1. – P. 93-96.
23. Chatzikiyriakidou A. Combined tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptor genotypes could predict rheumatoid arthritis patients' response to anti-TNF-alpha therapy and explain controversies of studies based on a single polymorphism / A. Chatzikiyriakidou, I. Georgiou, P.V. Voulgary et al. // Rheumatology (Oxford) – 2007. – Jun. – Vol. 46, № 6. – P. 1034-1035.

Поступила в редакцию 14.10.2008

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**

ПРИОРИТЕТНЫЕ ЗАДАЧИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПАРФЮМЕРНО-КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Н.И. ИЗМЕРОВА, Г.Д. СЕЛИССКИЙ, Я.А. ПЕТИНАТИ, В.В. ЧИКИН, Ф.В. ЛЕПШОКОВА

Priority tasks of assurance in quality and safety of perfume and cosmetic products

N.I. IZMEROVA, G.D. SELISSKY, YA.A. PETINATI, V.V. CHIKIN, F.V. LEPSHOKOVA

НИИ медицины труда РАМН, Москва

На фоне растущего экологического неблагополучия значение потенциально опасных продуктов постоянно увеличивается. На базе центрального органа системы сертификации Госстандарта России в НИИ медицины труда РАМН проводилась оценка сенсibilизирующего потенциала, структурной активности молекул, определения химической реактивности, газовой хроматографии-масс-спектрометрии, кожного скринингового тестирования и другого ряда парфюмерно-косметических композиций. Исследованию подлежали приведенные основные потенциально активные композиционные ингредиенты: фрегрэнсы, косметические консерванты, ПАВ, эмуллиенты, биологически активные вещества.

Ключевые слова: косметика, фрегрэнсы, косметические консерванты, эмуллиенты, ПАВ, биологически активные вещества, эфирные масла, сенсibilизирующий потенциал, диагностика.

The meaning of potentially dangerous products increases permanently due to rising ecological troubles. A number of perfume and cosmetic compositions were evaluated according to their sensitizing potential, the structural activity of molecules, the chemical reactivity measuring, HPLC-mass spectrometry, and skin screening testing were conducted on the base of the central site of the Russian State Standard certification system in the Research Institute for labour medicine of RAMS. The following main potentially active ingredients of compositions were subjected to examination: fragrances, cosmetic preserving agents, surfactants, emollients and biologically active compounds.

Key words: Cosmetics, fragrances, cosmetic preserving agents, emollients, surfactants, biologically active compounds, essences, sensitizing potential, diagnostics.

На фоне растущего экологического неблагополучия доля потенциально опасных косметических продуктов неуклонно увеличивается. Особая проблема безопасности душистых веществ состоит в том, что тонкие элитарные ароматы со свойственной им потенциальной токсичностью и аллергенностью вместе с тем представляют извечную общечеловеческую ценность, несомненный природный шедевр и не имеют себе замены.

Историческая справка. Косметикой занимались народы на разных этапах исторического развития. Апогей косметики достигнут при последней египетской царице из династии Птолемея — Клеопатре великолепной. Она в совершенстве изучила у жрецов в храмах приёмы бальзамирования, применения благовоний, ароматических масел, консервантов. Клеопатра стала автором ряда косметических средств и рецептур, способствовавших приданию ей красоты и очарования.

Полезные свойства растений (мирры и т. п.) в составе ароматических масел нашли отражение в сак-

ральной и евангелической литературе, в священном писании. Так, в каноническом Евангелии от Иоанна упоминается алоэ как компонент бальзама, которым омывали тело Христа после принятия им мученической смерти на кресте.

Тесная связь между красотой и гигиеной практиковалась в античные времена. В трудах Диокла, Цельса, Галена систематизировано учение о косметике, поддерживающей естественную красоту тела.

В период средневековья косметика тесно переплеталась с алхимией. Расцветает искусство парфюмерии (от фр. *Parfum* — фимиам). Фаворитки маркиза де Помпадур, мадам Дюбарри ввели в моду потребление в большом количестве парфюмерных веществ на основе мускуса. Они даже пропитывали ими перчатки. Екатерина Медичи пригласила из Италии знаменитого парфюмера Рене Флорентиана (зловещего персонажа романа А. Дюма), открывшего в Париже первую парфюмерную аптеку.

Открытие процесса дистилляции создало новый способ получения эфирных масел и создания духов и одеколонов. Успехи органической, биологической, коллоидной и аналитической химии благоприятствовали синтезу душистых веществ химическим

путём, созданию копий природных продуктов (коричного альдегида, бензальдегида, кумарина и др.).

Развитие учения о поверхностно-активных веществах ознаменовало новую эру в косметологии. Появление спектрального анализа и газовой хроматографии способствовало повышению качества и безопасности косметической продукции. Немаловажна заслуга в развитии химии душистых веществ таких учёных, как А.М. Бутлеров, А. Кекуле, О. Баллук, Л. Ружичка, Р.М. Геттерос, Е. Бо [1–3]. В 1934 г. на Международном конгрессе дерматологов в Бухаресте А. Вионо впервые определил косметику «как научную дисциплину, занимающуюся вопросами создания косметических средств во взаимосвязи с медициной, фармакологией, социологией». В 1997 г. учреждён Научный комитет Евросоюза по косметическим и непивным продуктам (SCCNFP), который стал осуществлять оценку безопасности косметических ингредиентов согласно токсикологическим требованиям при посредстве Европейской ассоциации производителей косметики (COLIPA).

В 1976 г. европейским сообществом была принята Косметическая директива ЕЭС с целью гарантирования безопасности косметических продуктов, используемых потребителями. В приложении дан список веществ, запрещённых к использованию в косметике; список веществ, используемых с ограничениями; перечень красителей, консервантов, ультрафиолетовых фильтров, разрешённых к применению.

Седьмая поправка к Косметической директиве от 11.03.2003 г. предусматривает запрет на использование в косметике канцерогенных и мутагенных веществ, проведение испытаний косметических веществ на токсичность в опытах на животных [4–9].

Отечественная косметология получила развитие на рубеже XIX и XX веков. В Санкт-Петербурге и Москве были созданы первые парфюмерные предприятия: фабрики Г. Брокера, Ж. Дюфуа, «Ленарома», трест «ТЭЖЭ», «Новая заря» и др. «ТЭЖЭ» осваивал технологии органического синтеза душистых веществ. В 1937 г. открыт Научно-исследовательский институт косметики и гигиены — организационно-методический центр по косметологии, выпустивший инструкцию по клинико-экспертной оценке косметических средств (в последние годы функционирует как НИИ пластической хирургии и косметологии Минздрава РФ).

Созданный в 1948 г. ВНИИСНДВ во многом способствовал развитию надёжной сырьевой базы для отечественной парфюмерии и декоративной косметики.

Немаловажный вклад в изучение поверхностно-активных веществ (детергентов) был внесён отделением ПАВ на базе Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института Минздрава РФ.

В 1959 г. на V съезде дерматовенерологов СССР был поставлен вопрос об организации косметологической помощи. Примечательно, что согласно действующему приказу Минздрава РФ от 30.07.2001 г. № 291 «О мерах по предупреждению распространения ИППП» в структуре кожно-венерологических диспансеров неизменно сохраняется диспансерно-косметологическое отделение, а также значительно возросла сеть косметологических учреждений.

Вместе с тем адекватное развитие косметической отрасли, обусловленное интенсивным производством новых видов косметического сырья, потребовало тщательной проверки их качества с целью обеспечения безопасности продукции. Так, в последние годы на базе НИИ медицины труда РАМН создан центральный орган системы сертификации парфюмерно-косметической продукции Госстандарта России и Минздрава РФ; разработаны системы сертификации Госсанэпиднадзора Минздрава РФ и Госстандарта РФ. Создана законодательная база в виде «Правил по сертификации ПК-продукции» (1996) и СанПин «Гигиенические требования к производству и безопасности парфюмерно-косметической продукции» (1997). Нормативная методическая база подкреплена методическими разработками по четырём направлениям: токсикологическое, микробиологическое, химико-аналитическое и клинико-лабораторное на уровне качественных показателей и с учётом специфики основных компонентов и ингредиентов парфюмерно-косметической продукции и в соответствии с международными стандартами [10]. Здесь нашла отражение тесная традиционная взаимосвязь дерматологии и косметологии.

Душистые вещества (Fragrances)

Более 3500 сложных многокомпонентных душистых веществ используется в парфюмерной промышленности. Комбинация этих веществ позволяет создать характерный аромат. Парфюмерное изделие содержит от 10 до 300 различных элементов. Ароматические структуры душистых веществ можно сгруппировать в виде ароматических, алифатических и гетероциклических соединений и терпенов. Их токсикологические и аллергенные характеристики зависят от химической структуры алергенов-гап-тенов и их способности образовывать ковалентные конъюгаты с нуклеофильным белковым остатком кожи в ходе нуклеофильно-электрофильной реакции. Присутствие электрофильной химической группы рассматривается как структурная опасность молекулы [11–13]. При оценке возможного патогенного действия фрегренов учитываются их физико-химические свойства, размер, липофильность молекул, комбинированное воздействие, перкутанная абсорбция, проникновение в организм респираторным путём, что является репрезентативом для развития

кожной сенсibilизации. При этом принимаются в расчёт метаболические аспекты, в особенности в отношении первичных аллиловых и бензиловых спиртов, которые превращаются при участии энзимов в альдегиды с выраженными сенсibilизирующими свойствами (бензиловый, коричневый альдегид) [14–16].

Распространённость сенсibilизации к косметическим изделиям составляет 1–2% в общей популяции и 8–15% среди больных контактным дерматитом. На долю душистых веществ приходится 40–45% случаев дерматоза, возникших в результате воздействия косметических средств. Выдвинуто положение о неизбежности присутствия аллергенов в косметических продуктах. В целом косметические аллергены по частоте занимают 2–3-е место после никеля и формальдегида. В последнее десятилетие проведён ряд масштабных скрининговых аллергологических и клинических статистических исследований для выявления распространённости сенсibilизации к убиквитарным косметическим продуктам с привлечением больших групп (до десятков тысяч) обследуемых лиц в крупных медицинских университетских центрах Европы, Северной Америки, Японии, Индии. Проведены обширные аллергологические исследования с использованием аппликационных тестов (при концентрации аллергена 1–2%) по стандартам Европейской серии аллергенов у пациентов и других категорий людей для выявления связи аллергии с косметическими веществами и т. п. При анализе степени патогенности выделены «мишенными» (target) и тому подобные аллергены: коричневый альдегид, экстракт дубового мха, гераниол, лирал, эйгенол, изоэйгенол, лилиал, бальзам Перу, цитронеллал, мускус кетон, сесквитерпенлактоны. Более чем в 80% случаев установлена конкордантность результатов тестов на выявление сенсibilизации к косметическим продуктам и отдельным их ингредиентам. Определена частая корреляция между ними и вызываемыми аллергозами. Наиболее частой причиной аллергозов были: экстракт дубового мха и изоэйгенол, реже — коричневый альдегид и спирт, сесквитерпенлактоны, лимонен, ванилин, альфа-жасмин альдегид, иланг-иланг, далее следуют: гераниол, мускус кетон, фарнезол, цитронеллал, масло кенанги, сесквиолеат, масло лаванды, гидроксцитронеллал и др. Минимальные положительные тесты выявлены при концентрации аллергена 0,02%, принимая разведение 0,1% максимально допустимым [17–24].

Дезодоранты являются наиболее часто применяемыми типами косметики и источниками аллергического контактного дерматита. Среди изученных 80 молекул дезодорантов 70 являлись сенсibilизаторами, в числе которых чаще присутствовали альфа- и бета-ненасыщенные альдегиды, алкиларилкетоны, аналоги ванилина, изомеры камфоры, цитраль, мускус кетона, гераниол, коричневый спирт

и альдегид, аллиловый спирт и др. Несмотря на целенаправленное снижение концентрации этих веществ (меньшее употребление натуральных веществ, признанных косметических аллергенов в композициях), частота сенсibilизации в последние годы заметно возросла, так как содержание их в окружающей среде повысилось в связи с ухудшением экологической обстановки и обширным импортом зарубежной парфюмерной продукции. Обнаруживается присутствие в косметических продуктах компонентов с высокой реакционной способностью: экстракта дубового мха, коричневого альдегида, сесквитерпенлактона, изоэйгена и др.

Набор аллергенов «душистые вещества» помогает идентифицировать аллерген в 70–80% случаев аллергии на фрегрены, однако его обычные 8 компонентов не способны адекватно представить тысячи химических структур среди распространённой парфюмерной продукции. В результате тестирования стандартным набором могут остаться неидентифицированными реальные аллергизирующие факторы и недооцениваться истинная распространённость аллергии к ингредиентам парфюмерной продукции.

Приводим таблицу тестов с парфюмерно-косметическими аллергенами (ингредиентами) (табл. 1) по INCI (International Nomenclature Cosmetic Ingredient) [25].

Разработан метод идентификации ингредиентов потребительского пользования путём биоанализа, химического фракционирования, анализа и исследования взаимосвязи «структура—активность». Парфюмерный концентрат фракционируется с помощью колоночной хроматографии в силикагеле. Химический состав фракций анализируется методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Сенсibilизирующий потенциал идентифицируемых соединений оценивается по присутствию структурно активных групп с потенциальной способностью модифицировать белки кожи и таким образом проявлять себя как сенсibilизаторы кожи. С этими соединениями проводится кожное тестирование. Результаты кожного тестирования с фракциями парфюмерного концентрата согласуются с результатами кожного тестирования с веществами-сенсibilизаторами, подозрительными по данным газовой хромато-масс-спектрометрии. Комбинация химического фракционирования, кожного тестирования, аналитических методов и методов анализа взаимосвязи «структура—активность» сделала возможным идентификацию лилиала, лирала, альфа-дамаскона (катон розы), альфа-гексилкоричного альдегида, альфа-жасминового альдегида, увинола (бензофенонгидроксцитронеллала) и других сильных сенсibilизаторов [24, 26–28, 30].

Таким образом, определение токсико-аллергических свойств парфюмерно-косметических веществ основывается на оценке сенсibilизирующе-

Таблица 1

Аллергические тесты с парфюмерно-косметическими ингредиентами

Наименование душистого вещества	Концентрация, % <i>ret.</i>
α -Amylcinnamic aldehyde	3–5
Anethole	5
Benzyl acetate	5
Benzyl cinnamate	5
Carvacrol (isothymol)	5
Cinnamic alcohol	3–5
Cinnamic aldehyde	1
Citral	2
Citronellol	5
Coumarin	5
Dehydro-iso Eugenol (in ylang-ylang oil)	
Dihydrocoumarin	5
Eugenol	3–5
Farnesol	5
Geraniol	3–5
α -Hexylcinnamic aldehyde	10
Hydroxycitronella	3–5
Isoeugenol	3–5
Jasmin (absolute, synthetic)	5–10
Lilial (lily aldehyde, <i>p</i> -tert-butylmethylhydrocinnamic aldehyde)	5
<i>d</i> -Limonene	2
Linalool	2–30
Lylal (4-(4-hydroxy-4-methylpentyl) 3-cyclo-hexenyl-1-carboxaldehyde)	5
Musk ambrette	5
Musk moskene	5
Narcissus oil	2
Neral	2
Oak moss	3–5
Rose oil (Bulgarian)	2
Sandalwood oil	2
Santalol	2
Usnic acid (in oak moss)	0,1
Ylang-ylang oil	5

го потенциала, структурной активности молекул, их взаимосвязи, определении химической реактивности молекул путём анализа с применением газовой хромато-масс-спектрометрии, с использованием кожного скринингового тестирования со стандартными и другими потенциальными аллергенами косметических композиций.

Парфюмерные эфирные масла. Это — многокомпонентные смеси альдегидов, кетонов, спиртов, терпенов, диоксанов, гликозидов, тиофенолов, жир-

ных кислот. Они используются для ароматизации косметических продуктов в качестве дезодорантов, консервантов, антиоксидантов; продуцируются культивируемыми растениями обычно из тропической зоны; отличаются низкой температурой кипения с высокой летучестью. Реже используются животные ароматические продукты. С развитием химии органического синтеза пополняется число синтезируемых ароматических продуктов. Их биологическая активность ниже таковой природных эфирных

масел, но они химически чистые. Для получения душистых эфирных масел из растительного сырья используются различные технологии: дистилляция сырья с помощью водяного пара, экстракция растворителями, а также экстракция углекислым газом под давлением. При этом нужно остерегаться высоких пропорций растворителей, что чревато развитием патологии. Нагревание сырья увеличивает извлечение масел, но лишает их биоактивных веществ. Для получения самых тонких ароматов используется холодная экстракция *En fleurage* и *l'huile*.

Сложные эфиры, терпены, тиофенолы, жирные кислоты и их продукты могут вызвать в токсических концентрациях аллергические дерматиты, экзему, поражения слизистых верхних дыхательных путей, интоксикации, изменения внутренних органов и систем [29, 30, 36]. Вместе с тем они являются ингибиторами клеточного апоптоза.

Проблемам безопасности эфирных масел уделяется особое внимание как в нашей стране, так и за рубежом. Так, Исследовательский институт ароматических веществ RIFM осуществляет медико-биологические испытания душистых веществ, определяет их токсичность, раздражающее и сенсибилизирующее действие. Результаты исследований представляются Международной ассоциацией душистых веществ IFRA для разработки допустимости их использования в парфюмерии и косметике. В результате медико-биологических испытаний ряда парфюмерных эфирных масел выявлены токсичность и сенсибилизирующее действие основных компонентов анисового, грейпфрутового, бергамотового, померанцевого масел, масел ангелики, вербены, благородного лавра, майского ландыша, толуенского бальзама и др. В связи с этим определены большие ограничения для их ввода в коммерческую парфюмерию.

Эфирные масла — высококонцентрированные вещества в косметическом продукте. Во избежание развития заболевания кожи и слизистых оболочек при контакте с ними их необходимо разбавлять. Продолжительное хранение при повышенной влажности, температуре, освещении влияет на качество продукции со снижением эффективности, кислотного числа, с образованием токсичных продуктов распада. Следует соблюдать режим их хранения. Масло должно храниться в плотно закрывающемся и доверху заполненном флаконе из тёмного стекла в прохладном месте. Ингредиенты растительных эфиров, получаемых непосредственно из растений, обозначаются на продукте согласно классификации Линнея. С позиции обеспечения безопасности парфюмерной продукции необходимо исключать технологическую фальсификацию дорогих эфирных масел невестребованными смесями их фракций или технологическими отходами, которые иногда декларируются как натуральные импортные продукты. В то же время иллюзорно отождествлять природную и безопасную парфюмерно-косметическую продук-

цию. В косметической директиве содержатся требования проводить дополнительный контроль при недобросовестной рекламе косметических продуктов, наделённых качествами, которыми они не обладают. Инструментальный анализ натуральных масел с высокой достоверностью способствует изучению парфюмерно-косметической продукции. Международная организация стандартизации ISO рекомендует для исключения фальсификации эфирных масел добавками, ухудшающими их медико-биологические свойства, предварительно проводить газохроматографический анализ состава их ингредиентов. Они должны соответствовать установленным стандартам [2, 29, 30, 36].

Косметические консерванты

Консерванты — антимикробные вещества, вводимые в косметические продукты для предохранения их от микробного заражения и сохранения безопасности препарата. Однако применение консервантов в косметике связано с определённым экологическим риском. Среди ингредиентов косметики консерванты по своим аллергенным свойствам уступают лишь душистым веществам. Согласно существующей классификации консерванты делятся на нуклеофильные, включающие формальдегид, и мембраноактивные соединения (парабены, ароматические спирты, органические кислоты). Предпочтение отдаётся мягким мембраноактивным соединениям, особенно органическим кислотам. Потенциально консерванты считаются неизбежным злом для здоровья, учитывая их отдалённые неблагоприятные эффекты (эмбриотоксические, тератогенные и др.). При аллергологическом обследовании больших групп больных контактным дерматитом наиболее часто регистрируются положительные тесты с 2% кватерниумом, 1% тиомерсалом, 1% формальдегидом, реже — с 15% парабенами, 0,5% бронеполом, 1% гидантоином, 2% сорбиновой кислотой и т. д. Часть пациентов отмечали перекрёстную сенсибилизацию с близкими по составу лекарственными веществами. По индексу частоты наиболее безвредными считаются парабены, гермаль, довадил, сорбиновая кислота, сквален (тритерпен). Поскольку идеального консерванта не существует, используются комбинации различных веществ в минимально установленных концентрациях для предотвращения аллергизирующего действия косметических изделий. Применение консервантов в форме синергического комплекса с аскорбиновой кислотой, глицерином, антиоксидантами, неионогенными поверхностно-активными веществами, эфирными маслами снижает риск патогенного действия. Обнаружена несовместимость ряда косметических консервантов с анионогенными, неионогенными, реже — с катионогенными поверхностно-активными веществами, с солями тяжёлых металлов, хелатообразователями, окислителями и т. п. Установлен перечень консервантов, разрешён-

ных для применения в косметических веществах с требованием ограничения их в средствах гигиены полости рта, а также в средствах, предназначенных для детей до 3 лет, с возможностью использования только для смываемых препаратов. Содержание формальдегида в соединениях, отщепляющих его (бронопол, кватерниум, гидантоин), должно декларироваться на упаковке. Разрешение на использование косметического консерванта даётся с учётом общих сведений о нём, спецификации, потенциальной токсичности, раздражения слизистой оболочки по стандартам СанПин (1998), Европейской Ассоциации COLIPA [5, 10, 31–33].

Поверхностно-активные вещества (ПАВ)

Вводятся в состав косметико-гигиенических средств в качестве эмульгаторов, обеспечивающих стабильность эмульсионных систем. Они могут быть отнесены к потенциально опасным компонентам современной косметики. Действие ПАВ зависит от заряда молекулы. Выделяют анионоактивные, катионоактивные и неионогенные ПАВ. Входящие в состав моющих средств ПАВ после смывания защитной липидной плёнки могут повреждать эпидермис, делая его уязвимым для внешних воздействий. Наиболее щадящими являются катионогенные сурфактанты. Вместе с тем анионоактивные ПАВ на основе олеохимических соединений (спирты и метиловые эфиры кокосовой и пальмоядровой фракций) обладают лучшими экологическими свойствами, чем ПАВ нефтехимического происхождения. Нередки аллергические дерматозы, вызванные синтетическими детергентами: бензалконий-хлоридом, натрий-лаурилсульфатом и др. Для уменьшения негативного действия ПАВ снижают концентрацию аллергенов в косметических средствах, применяя наименее вредные для кожи эмульгаторы: воск жожоба, пчелиный воск, гидроколлоиды, альфа-гидрокислоты, хорошо совместимые с кожей. Чтобы уменьшить раздражающее действие на кожу и слизистые натрия и аммония лаурилсульфата, их смешивают с мягкими вспомогательными ПАВ на основе белковых гидролизатов, амфотерных ПАВ, моноэфиросукцинатов, аминоксидов. В настоящее время имеется обширный выбор мягких полифункциональных сурфактантов из растительного сырья: ацилглутамиды, моноалкилфосфаты, лаурилглюкозид, динатриевая соль монолаурилового эфира сульфоянтарной кислоты, динатриевые соли моноэфиров сульфоянтарной кислоты, дизфиры дисульфоянтарной кислоты, неионогенный ПАВ — неонол (ДНС-ОС). Оптимальными дерматологическими свойствами обладают амфотерные ПАВ — бетаины. Безопасность ПАВ определяется мягкостью действия на кожу и слизистые, хорошими дерматологическими свойствами, реактогенной инертностью, оптимальными коллоидно-химическими характеристиками [22, 34, 35, 37].

Эмоллиенты

Эмоллиенты — гидрофобные жировые вещества, фиксирующиеся в роговом слое эпидермиса, в качестве которых используются сложные эфиры, жирные спирты, натуральные масла, церамиды, изопропилмириститат, изопропилпальмитат, воски (пчелиный, карнаубы и др.). Липофильные комплексы предотвращают чрезмерную трансэпидермальную потерю воды, а также проникновение в кожу экзогенных раздражителей. Эффективность барьерной функции в значительной степени зависит от интактных липидных ламеллярных структур в межклеточном пространстве рогового слоя. Для поддержания физиологической функции липидов рогового слоя кожи в качестве источника жирных кислот предпочтение отдаётся получаемому методом холодного отжима маслу зародыша пшеницы с высоким содержанием линолевой и олеиновой кислот, характеризующихся наличием двойной связи в молекулах, а также пальмитиновой, стеариновой и доканозовой кислот, формирующих жидкокристаллическую структуру мембран. Они сохраняют биологическую активность и предотвращают активацию перекисного окисления липидов. При горячей экстракции с органическими растворителями может развиваться процесс перекисного окисления с накоплением токсичных пероксидов с развитием аллергенности и комедогенности. Отмечена комедогенная активность изопропилмириститата, изопропилстеарата, изостеаринового спирта, аллергенность миристилового альдегида и алкоголя, сесквиолеата, а также возникновение олеогранулёмы под воздействием эмоллиентов. Высоконеасыщенные масла обладают выраженным увлажняющим свойством, но при этом легко окисляются и дают токсичные пероксиды, и поэтому лучше их применять в сочетании с насыщенными маслами и маслами, обладающими антиоксидантными свойствами (масло жожоба). Система антиоксидантной защиты липидов клеточных мембран (биофлавоноиды и др.) предохраняет клетки от агрессии кислорода и кислородных радикалов [38].

Ненасыщенные растительные масла — хорошие эмоллиенты, но плохо впитываются и создают ощущение жирности. Оптимальным эмоллиентом в декоративной косметике является стабильный продукт — сквален, мало подверженный окислению. Длительное употребление средств на основе минеральных масел (вазелина) оказывает разрушающее действие на кожный барьер. Вместо них используются природные масла (зародыша пшеницы, оливковое). В качестве натуральных увлажняющих факторов используются молочная, пирролидинкарбоновая кислоты, их соли, аминокислоты (аланин, цитруллин), полиспирты. Биосинтез липидов активируется альфа-гидроксикислотами (гликолевой, винной, яблочной и др.). Выбор масляной фазы косметического продукта должен удовлетворять критериям безопасности, стабильности, сроку годности.

При этом учитывается строение эмоллиента, растекаемость, сочетаемость с другими ингредиентами, взаимодействие с УФ-фильтрами [34, 37–40].

Биологически активные вещества (БАВ)

Увлечение косметикой, которая перенасыщена биологически активными веществами, фрегренами, биотропными, зачастую высокотоксичными и химически стойкими веществами с их возможной передозировкой, без учёта потребностей кожи может стать причиной патологии кожи. БАВ составляют особую группу веществ, усиливающих действие косметических продуктов. Это витамины, ферменты, гормоны, экстракты различных видов растений, аминокислоты, гиалуроновая кислота. Как компоненты косметических средств используются главным образом жирорастворимые витамины А, D, Е. Из группы витаминов В рационально используется наружно только витамин В₅ (пантотеновая кислота). Витамин С используется как антиоксидант. Риск от воздействия витаминов меньший, чем от других БАВ. Однако эффективность их, за исключением витамина А и кальция пантотената, при местном применении на здоровой и старческой коже не сравнима с их действием при внутреннем применении [34]. Пользуются популярностью растительные тканевые биокомплексы, содержащие наряду с витаминами гормоны, ферменты и т.п. От их наружного применения можно ожидать эффекта только в биологически активных концентрациях, а для гормонов это трудно осуществимо и без специального врачебного контроля невозможно. Существует абсолютный запрет на использование гормонов в косметических средствах на основе плаценты, спермы, эмбриональных клеточных мембран. Так, должно быть доказано отсутствие в данном биологически активном сырье гормонов. Применение фитоэстрогенов (соевое, пальмовое, кунжутное масла) в косметике приводит к резкому повышению их концентрации в крови, намного превышающей содержание натуральных гормонов, что приводит к ослаблению активности последних. Ферменты при современных способах применения косметических средств теряют свою биологическую активность, не давая возможность ей проявиться. Высокой биологической активностью в составе косметических соединений отличаются экстракты различных видов растений: ромашки (азулен, бизаболол), мяты, аниса, конского каштана, душицы, алоэ, зверобоя и т.п. [13], проявляя сенсibilизирующее действие. Фотодинамический эффект дает зверобой. Отмечено токсическое действие некоторых БАВ, хотя они вводятся в композиции в количестве сотых и десятых долей процента. Величина токсичности этой группы более характеризует их потенциальную опасность для работающих в производстве косметических изделий, что требует специальных мер безопасности и индивидуальной защиты.

Дозы биологически активных соединений, реально входящих в парфюмерно-косметические изделия, обосновываются и регламентируются на основании фармакологических данных с учётом сведений об иммунотоксических сенсibilизирующих эффектах веществ при кожном воздействии. Исследование новых препаратов группы БАВ проводится в соответствии с требованиями доклинического изучения новых фармакологических веществ [2, 8, 10, 36]. Имеется мнение, что стирается грань между косметическими и лекарственными средствами. Однако, по определению Косметической директивы ЕС, не существует промежуточной категории продукции между косметикой и фармацевтикой. Использование в косметике БАВ должно быть под контролем косметолога, дерматолога, с учётом состояния здоровья организма, возможных побочных эффектов.

Систематика заболеваний кожи, связанных с воздействием парфюмерно-косметических продуктов

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), представлены аллергические контактные дерматиты, вызванные косметическими веществами, детергентами, кетонами, красителями и др. A. de Groot, P. Frish (1997) впервые приводят клиническую диагностику дерматозов, связанных с побочным действием косметических средств [25]. Нами систематизирована и классифицирована патология кожи и слизистых оболочек, вызываемая парфюмерно-косметической продукцией [40–47] (табл. 2).

Таким образом, парфюмерно-косметические продукты могут обусловить сложную патологию кожи и слизистой оболочки, включая ряд синдромов. В результате триггерного эффекта биодоступных средств гигиены полости рта, зубов может развиваться синдром красной волчанки в сочетании с синдромом обожжённого рта. (Примечание: триггеры — стимуляторы переключения клетки в активное состояние с запуском синтетических процессов [48]).

Клиническая дерматологическая симптоматика, связанная с косметикой, должна учитываться в системе безопасности парфюмерно-косметической продукции.

Объективные критерии парфюмерно-косметических композиций

Характеристика косметических средств исходит из того, что они не являются лечебными средствами. Основным требованием к ним является безвредность даже при долговременном использовании. Их воздействие должно ограничиваться только поверхностью кожи, не оказывая общего влияния на организм. Гигиенической оценке подлежат: средства для гигиены полости рта и зубов; продукция по уходу за кожей (кремы, эмульсии, лосьоны, гели, желе, молочко, масла для ухода за кожей, ампульная косметика,

Таблица 2

Клинико-этиологическая классификация болезней кожи и слизистых оболочек, связанных с воздействием парфюмерно-косметических продуктов

Нозология	Этиологические факторы
Контактные дерматиты	Душистые вещества (фрегрены). Косметические консерванты, БАВ, ПАВ. Красители
Многоформная экссудативная эритема Синдром Стивенсона—Джонсона	Душистые вещества (дезодоранты). Сесквитерпенлактоны
Контактный пемфигоид	Коричный альдегид
Геморрагический васкулит	Душистые вещества, ментол, бальзам Перу. Альфа-терпены, лимонен, красители
Розацеа	Душистые вещества, ментол, эйгенол. Перечная мята
Синдром Бабооп (диффузный эритематозный дерматоз со специфической морфологией и локализацией)	Косметические консерванты (тиомерзал). Сесквитерпенлактоны
Контактный уртикарный токсико-аллергический синдром	Дезодоранты, консерванты, экстракты эфирноносных растений
Кожно-респираторные аллергии	Средства ухода за волосами, азокрасители, парафенилендиамин. Глицерилмонотио-гликоляты
Актинический ретикулоидный синдром	Фотофильтры в составе косметических веществ. Луговые эфирные растения
Дисхромии кожи	Бергаптен (фотосенсибилизатор)
Меланозы Меланоз Рилиа Пигментная перибуккальная эритема Брока	Эфирные масла (иланг-иланга, мускус амбрете, жасминовое)
Пойкилодермия Сиватта	Гидрохинон косметический
Экзогенный охроноз	Красители волос (парафенилендиамин)
Контактные лейкодермии	Компоненты зубной пасты
Заболевания слизистой полости рта Глоссодиния Лейкоплакия Ангиоэдема Лихеноидит Мукозит	Средства гигиены полости рта, зубов
Аллергический хейлит Рецидивирующие язвы полости рта Афтозный стоматит Красный плоский лишай слизистой полости рта (эрозивно-язвенная форма). Орофациальный гранулематоз	Компоненты зубной пасты, жевательной резинки, губной помады: коричный альдегид, карвон, перечная мята, диизостеарат, колофоний и др.
Синдром обожжённого рта Stomatitis venenata Периоральный дерматит	
Изменения, внешне схожие с синдромом Мелькерсона—Розентала (проявления на слизистой)	Октил- и додецилгаллаты (фотофильтры)
Плоскоклеточный рак языка	Коричный альдегид в составе жевательной резинки
Триггер-синдромы Синдром красной волчанки Сочетанный синдром красной волчанки и обожжённой слизистой рта	Триггер-факторы Средства гигиены полости рта, зубов (коричный альдегид, эйгенол, перечная мята и др.)
Изменения, внешне схожие с семейной доброкачественной пузырчаткой Хейли—Хейли	Дезодоранты, дисперсные красители

маски питательные, профилактические, гигиенические, дезодоранты, аппликаторы и др.); продукция для ухода за волосами (краски для волос, оттеночные шампуни и т. п.); продукция декоративной косметики (средства для макияжа губ, пудра, румяна и т. п.); специальная косметическая продукция (средства для загара, фотозащитные средства); продукция для гигиенического ухода и придания запаха; продукция для защиты кожи от воздействия вредных факторов (кремы, мази, пасты, моющие средства); продукция для интимных органов (прокладки, салфетки и т. п.). Программа токсикологического исследования ингредиентов включает в себя оценку косметического сырья с целью гигиенической регламентации. Решение вопросов о допуске косметических ингредиентов к введению в рецептуру парфюмерно-косметической продукции проводится на основании изучения степени их токсической опасности, кожно-раздражающего и сенсибилизирующего эффекта, органолептических и физико-химических показателей, микробиологического контроля, клинико-лабораторных, иммунологических, аллергологических исследований в соответствии с Гигиеническими требованиями к производству и безопасности парфюмерно-косметической продукции по биологическим показателям, проводимых в порядке Государственного санитарно-эпидемиологического надзора и при испытании указанной продукции в целях сертификации соответствия. Нормативными документами являются Государственные стандарты, санитарные правила и нормы, устанавливающие требования к качеству и безопасности парфюмерно-косметической продукции [4–10, 42].

Органолептические и физико-химические показатели включают реологические характеристики, коллоидную стабильность, термостабильность, массовую дозу металлов, тиогликолятов. Парфюмерно-косметические вещества должны быть химически инертными, т. е. не вызывать нарушений физиологических функций кожи, не подвергаться микробной контаминации, легко удаляться с кожи. Ключевые принципы оценки токсикологической безопасности основаны на Косметической директиве ЕС и включают острую, субхроническую токсичность, фототоксичность, тесты на мутацию генов с использованием культур клеток млекопитающих на хромосомные aberrации, а также на тератогенность, репродуктивную токсичность, канцерогенность. Кожно-резорбтивное действие через кожу определяется исследованием веществ или их метаболитов в биосредах организма. При микробиологическом контроле используются стандартизованные культуральные методы. Определяется микробная устойчивость к заражению [49]. Не допускаются к применению косметические вещества, обладающие кумулятивным, кожно-резорбтивным, кожно-раздражающим, сенсибилизирующим, а также канцерогенным, мутагенным, эмбриотропным свойствами.

Потенциальная аллергизирующая способность косметического продукта наиболее адекватно может быть определена реакциями специфической агломерации лейкоцитов и реакцией специфического лизиса лейкоцитов. Иммуноцитохимическими показателями являются реакция восстановления нитросинего тетразолия, маркеры кислой фосфатазы и миелопероксидазы нейтрофилов у групп пробандов.

Косметика, используемая на коже вокруг глаз и половых органов, требует особого внимания, поскольку может контактировать с конъюнктивой и слизистой оболочкой, приводя к реакции с ними.

Следуя требованиям поправки к Косметической директиве ЕС от 11.03.2003, запрещающей испытание готовой парфюмерной продукции на теплокровных животных, биологический эксперимент проводится с использованием альтернативной модели. Наиболее адаптированным для оценки парфюмерно-косметической продукции является экспресс-метод оценки общетоксического и кожно-раздражающего действия *in vitro* на культуре подвижных клеток сперматозоидов быка. Критерием токсичности является изменение двигательной активности сперматозоидов под воздействием химических соединений, содержащихся в экстрактах продукции, по сравнению с контролем.

Альтернативным методом оценки сенсибилизации кожи является исследование местных лимфатических узлов у мышей. Он основан на введении ³H-метилтимидина в дренажные (заушные) лимфоузлы животных при локальной экспозиции косметического вещества (калибровочный продукт коричный альдегид) [50].

Тест на фототоксичность представляет собой испытание на совместное воздействие солнечного света и химиката (нейтрального красного как хромофора).

Используются современные биоинженерные методы оценки состояния барьерной функции кожи. Для определения степени гидратации кожи применяется оценка методом трансэпидермальной потери воды (Transepidermal water loss), позволяющим судить о возможном нарушении проницаемости кожи под воздействием косметического раздражителя.

Для определения интенсивности воспаления кожи при контактном дерматите используется метод лазерной доплеровской флоуметрии (Laser Doppler flowmetry) [51].

Заключение

Внедрение современных технологий производства парфюмерно-косметической продукции, экологически безвредных химических компонентов с оптимальными дерматологическими свойствами, регулирование концентрации потенциальных аллергенов, усиление неукоснительного контроля за безопасностью и качеством парфюмерно-косметической продукции будут способствовать профилак-

тике развития контактной аллергии от парфюмерно-косметической продукции.

Литература

- De Poko K.F. A Short Textbook of Cosmetology. — Angsburg, 1998.
- Войткевич С.А. Парфюмерия и косметика. — М.: Пищевая промышленность, 2003.
- Михеева С. Косметология как научная дисциплина // Косметика & медицина. — 2003. — № 3.
- Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products (SCCNFP): The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for consumers. Opinion concerning fragrance inventory. Adopted by the SCCNFP during the plenary session of 23 September, 1998.
- Colipa: The European cosmetic, toiletry and perfumery market. Report from The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association, 1999.
- Council Directive of July 1976 on the approximation of the laws of the Member State relating to cosmetic products (76/768/EEC) — OJL 262, 27.09.1976. — P. 169.
- Directive 2003/15/EC of European Parliament and of the Council of 27 February 2003. — OJL66, 2003. — P. 26.
- Баранникова О.П., Пучкова Т.Б. Косметическая директива Европейского сообщества: Изд. проект. — М.: Кафедра, 2003.
- Роджерс В. Рекомендации SOFW по оценке безопасности косметических ингредиентов // SOFW Journal. — 2003. — N. 3. — P. 4-10.
- Измерова Н.И. Гигиенические требования к производству и безопасности парфюмерно-косметической продукции. Санитарные правила и нормы. // СанПин 1.2, 681-97. — МЗ РФ, 1998.
- И. Opdyke D.L.J. Monographs on fragrance raw materials: isoeugenol // Food Cosmet. Toxicol. — 1975. — V.13. — P. 815-817.
- De Groot A.C., Coenraads P.J., Bruynzeel D.P. et al. Routine patch testing with fragrance chemicals in the Netherlands // Contact Dermatitis. — 2000. — V.42. — P. 184-185.
- Gimenez Arnau E., Andersen K.E., Bruze M. et al Identification of Lilial as a fragrance sensitizer in a perfume by bioguided chemical fractionation and structure-activity relationship // Contact Dermatitis. — 2000. — V.43. — P. 184-185.
- Lepoittevin J.P., Mutterer V. Molecular aspects of fragrance sensitization // Frosch P.J., Johansen J.D., White I.R., eds. Fragrances-beneficial and adverse effects. — Berlin: Springer-Verlag, 1998. — P. 49-56.
- Smith C.K., Moore C.A., Elahi E.N. et al. Human skin absorption and metabolism of contact allergens, cinnamic aldehyde and cinnamic alcohol // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2000. — V.168. — P. 189-199.
- Weibel H., Hansen J., Andersen K.E. Cross sensitization pattern in guinea pigs between cinnamic aldehyde, cinnamic alcohol and cinnamic acid // Acta Derm.Venereol. (Stockh.). — 1989. — V.69. — P. 302-307.
- Piletta P., Perrenoud D.5 Boutla S. et al. Incidence of allergic contact dermatitis to fragrance in Western Switzerland. Abstract, 5th Congress of the European Society of Contact Dermatitis // Contact Dermatitis. — 2000. — V.42. — P. 59.
- Rastogi S.C., Johansen J.D., Frosch P.J. et al. Deodorants on the European market: quantitative chemical analysis of 21 fragrances // Contact Dermatitis. — 1998 b. — V.38. — P. 29-35.
- Rastogi S.C., Johansen J.D., Menne T. et al. Contents of fragrance allergens in children's cosmetics and cosmetic-toys // Contact Dermatitis. — 1999. — V.4L — P. 84-88.
- Johansen J.D., Andersen T.F., Koller M. et al. Identification of risk products for fragrance contact allergy. A case-referent study based on patients histories // Am. J. Contact Dermatitis. — 1998 a. — V.2. — P. 80-87.
- Katsarma G., Gawkrödger D.J. Suspected fragrance allergy requires extended patch testing to individual fragrance allergens // Contact dermatitis. — 1999. — V.41, P. 193-197.
- Held E., Johansen J.D., Agner T. et al Contact allergy to cosmetics. Testing with patients' own products // Contact Dermatitis. — 1999. — V.41. — P. 84-88.
- Frosch P.J., Johansen J.D., Menne T. et al. Lyril is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances // Br. J. Dermatol. — 1999. — V.141. — P. 1076-1083.
- Bruze M. Quantitative aspects of contact allergy to isoeugenol and cinnamic aldehyde in deodorants. Abstract, 5th Congress of the European Society of Contact Dermatitis // Contact Dermatitis. — 2000. — V.42. — P. 5.
- De Groot A., Frish P. Advers reactions to fragrances // Contact Dermatitis. — 1997. — N. 2. — P. 52-53.
- Guimenes-Arnau A., Guimenes-Arnau G. Principles and methodology for identification of fragrance allergens // Contact Dermatitis. — 2002. — V. 47, N. 6. — P. 345-352.
- Профессиональные дерматозы в парфюмерно-косметической промышленности // Селицкий Г.Д., Измерова Н.И., Орлов Е.В. Профилактика профессиональных заболеваний кожи. — Самара, 2003. — С. 168.
- Frosch P.J., Pirker C., Johansen J.D. et al. New markers for fragrance hypersensitivity. Abstract, 5th Congress of the European Society of Contact Dermatitis // Contact Dermatitis. — 2000. — V.42. — P. 51.
- Филов В.А. Вредные химические вещества. Эфирные масла, терпены. — Т.7. — СПб., 1998.
- Гулимова В. Эфирные масла в косметике и медицине // Косметика & медицина. — 2003. — № 4. — С. 14-20.
- Steinberg D.C. Cosmetic Microbiology and preservation // Chemistry and Manufacture of Cosmetic. — 3d ed. — V.I. — 2000. — P. 373.
- Беликов О.Е., Пучкова Т.В. Консерванты и косметика в средствах гигиены. — М.: Кафедра, 2003.
- Ригано Л., Лепоратти Р. Системный подход к решению проблем консервантов // SOFW Journal. — 2003. — № 4. — P. 12-15.
- Марголина А.Л., Эрнандес Е.О. Новая косметика. — М., 2002. — 207 с.
- Плетнёв М.Ю. ПАВ из растительного сырья как стремление к натуральности в бытовых и гигиенических средствах // Международный отраслевой научно-практический журнал. — 2003. — № 5. — С. 5-9.
- Фержтек О., Фержтекова В., Шрамек Д. и др. Косметология. Теория и практика. — Прага, 2002.
- Эрнандес Е., Марголина А. Липидный барьер кожи и косметические средства. Косметика в медицине. — М. 1998.
- Алахвердова С., Кравова А. Антиоксидантный баланс в косметике // Косметика & медицина. — 1999. — № 1. — С. 11-15.
- Эггеншпергер Г., Бауэр П., Кушнерайт Р. Защита и укрепление кожного барьера за счёт липофильных комплексов // SOFM Journal. — 2003. — № 1. — P. 20-23.
- Worm A., Jeep S. Perioral contact dermatitis causes by L-carvon in tooth pasts // Contact Dermatitis. — 1998. — V.38. — P. 351.
- Frank A. Allergy to anethol in tooth pasts // Contact Dermatitis. — 1998. — V.38. — P. 354-359.
- Jordaan H.F., Van Niekerk DJ. Transepiderial elimination in exogenous ochronosis. A report of two cases // Am. J. Dermatopathol. — 1991. — V.13, N.4. — P.418-424.
- Gavin A., Wong E. Melkenson-Rosenthal syndrom associated with allergic contact dermatitis from octyl and dodecyl gallates // Contact dermatitis. — 2003. — N.5. — P.266.
- Stransky L., Bardarow E. Contact lupus erythematodes // Contact Dermatitis. — 1998. — N.I. — p.39.
- Delerant M., Clemmensen D. Contact lupus erythematodes // Contact dermatitis. — 2000. — N.3. — P. 169-172.
- Westra W., McMurray J. Squamous cell carcinoma of the tongue associated with cinnamon gum use // Head Week. — 1998. — V.20. — P.430-433.
- Nadimints H., Ehreich A. Oral erisones as manifestation of allergic contact sensitivity to cinnamon mints // Contact Dermatitis. — 2005. — V.46, N.I. — P. 52-55.
- Деева И., Коркина Л. Луч света в тёмном царстве косметологии // Косметика & медицина. — 2003. — № 3. — С.60-65.
- Методические указания «Методы микробиологического контроля парфюмерно-косметической продукции». — МУК 4.». 801-99, МЗ РФ, 2000.
- Ryan C.A., Gerberick G.F., Cruse L.W. et al. Activity of human contact allergens in the murine local lymph node assay // Contact Dermatitis. — 2000. — V. 43. — P. 95-102.
- Fullerton A. Guidelines for visualisation of cutaneous blood flow by laser Doppler perfusion // Contact Dermatitis. — 2002. — V. 46, № 3. — P. 129-130.

Поступила в редакцию 12.09.2007

ОЦЕНКА ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ВТОРИЧНЫМ СИФИЛИСОМ

Ю.А. НОВИКОВ, А.И. НОВИКОВ, Т.В. РЕПИНА, Е.В. РАДУЛ, Т.В. ПРИТЫКИНА, Ю.А. ПЕТРОВА,
А.А. РОМАНОВ

Indicators of the coagulation homeostasis and of the functional state of endothelium in patients with secondary syphilis

YU.A.NOVIKOV, A.I.NOVIKOV, T.V.REPINA, E.V.RADUL, T.V.PRITYKINA, YU.A.PETROVA, A.A.ROMANOV

Центральная научно-исследовательская лаборатория Омской государственной медицинской академии;
ГУЗОО Клинический кожно-венерологический диспансер, г. Омск

В статье приведены результаты обследования 38 больных вторичным сифилисом и 10 здоровых лиц. Выявлены нарушения показателей коагуляционного гемостаза и функционального состояния эндотелия. Установлено, что противосифилитическое лечение не приводит к коррекции данных нарушений.

Ключевые слова: вторичный сифилис, коагуляционный гемостаз, эндотелий сосудов.

The results of investigation of 38 patients with secondary syphilis and of 10 healthy persons are presented in the paper. Disturbances of indicators of the coagulation homeostasis and of the functional state of endothelium were revealed. It was established that the anti-syphilitic treatment doesn't result in correction of these disturbances.

Key words: secondary syphilis, coagulation homeostasis, vessel endothelium.

Высокий эпидемиологический риск распространения инфекций, передаваемых половым путем, среди населения, преимущественно среди лиц молодого возраста, появление осложнений, представляющих угрозу для здоровья человека, явились основанием для отнесения их к социально значимым и представляющим опасность для окружающих заболеваниям [1].

Несмотря на сохраняющуюся тенденцию к снижению заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, начиная с 2003 г. темпы снижения заболеваемости замедлились [11]. Снижение показателей заболеваемости сифилисом в последние годы не должно вызывать чрезмерного оптимизма ещё и потому, что параллельно с угасанием вспышки заболевания в эпидемических очагах накапливаются скрытые формы сифилиса, которые в свою очередь могут служить резервуаром различных форм висцеросифилиса [13].

Бледная трепонема уже на ранних стадиях болезни способна вызывать ряд изменений вязкости крови, упругоэластических свойств аорты [8]. Согласно данным литературы, эти изменения объясняются способностью *Treponema pallidum* непосредственно повреждать эндотелиоциты сосудов [19].

Сосудистый эндотелий в свою очередь является активным участником воспалительных реакций и тромбообразования [12]. Нарушение функции эндотелия — один из универсальных механизмов развития многих патологических процессов и заболеваний, в том числе и такого распространенного, как атеросклероз [14]. В нормальных условиях эндотелий кровеносных сосудов обладает высокой тромборезистентностью и играет важную роль в поддержании жидкого состояния крови и предупреждении тромбозов. Вместе с тем эндотелий обладает уникальной способностью менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный [2, 3].

В настоящее время сформировалось представление об атеротромбозе как о едином процессе, включающем атеросклероз и его тромботические осложнения, часто угрожающие жизни пациента [5].

Несмотря на имеющиеся данные о специфических сифилитических васкулитах, изученность их патогенеза является недостаточной, так как приводимые авторами данные носят неоднозначный и противоречивый характер [9]. Возможно, учет результатов клоттинговых тестов и контроль за маркерами системной воспалительной реакции позволят более своевременно выделять лиц с повышенным тромбогенным риском и проводить аргументированное профилактическое воздействие.

Цель исследования — изучение показателей коагуляционного гемостаза и функционального состояния сосудистого эндотелия до и после специфици-

ческого лечения у больных вторичным сифилисом кожи и слизистых.

Материал и методы. Исследования выполнялись в клиническом отделе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской медицинской государственной академии. Для данного исследования была сформирована группа из 38 больных вторичным сифилисом. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных. Наблюдение больных осуществляли на базе венерологического отделения ГУЗОО «Клинический кожно-венерологический диспансер».

Диагноз сифилиса устанавливали в соответствии с Инструкцией Минздрава № 98/273 от 29.12.99 г.

Все пациенты получали однотипное лечение: бензилпенициллина натриевую соль по 1 000 000 ед. внутримышечно каждые 6 ч. в течение 20 дней.

Исследование биохимических и иммунологических показателей проводили на 2-й день лечения и на момент выписки.

В сыворотке крови пациентов определяли показатели гемостаза с помощью реактивов фирм HUMAN (Германия) и TRINITY BIOTECH на селективном коагулометре-автомате AMAX DESTINY plus (Ирландия). Изучали содержание антитромбина III (АТ III), фибриногена, определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, протромбиновый тест по Квику, протромбиновый индекс и активность протеина С. Для контроля качества исследований использовали нормальную референтную плазму Accuclot Reference Plasma, Normal (TRINITY BIOTECH).

Исследования в сыворотке крови иммунологических показателей проводили на аппарате Multiskan EX производства фирмы LabSystems (Финляндия). Применяли комплекс методов, включавший определение интерлейкинов-1 β , -6 (ИЛ-1 β , ИЛ-6), sVCAM-1, sICAM-1 (иммуноферментный метод, Banks R., Gearing A., 1993).

Данные показатели отражают риск развития тромбообразования и позволяют оценить эндотелиальную дисфункцию.

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA-6 [15] согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных [7].

Результаты и их обсуждение

Одним из определяющих факторов высокого уровня тромбинемии может быть дефицит противосвертывающей системы, а именно депрессия естественного первичного антикоагулянта — АТ-III [10]. АТ-III считается прогностическим маркером коронарной патологии. Его роль в прогнозировании заболеваний периферических артерий является предметом дискуссий [4]. По результатам, получен-

ными нами при исследовании в плазме крови АТ-III (табл. 1), можно отметить незначительные отклонения показателя по сравнению с группой контроля ($p > 0,05$).

АЧТВ — стандартизированная коагуляционная проба, чувствительная к дефициту всех плазменных факторов свёртывания, кроме фактора VII. При нормальном протромбиновом времени тест отражает состояние начального этапа внутреннего механизма коагуляции. Уменьшение его указывает на гиперкоагуляцию [3]. АЧТВ является базисным тестом для определения стадии ДВС-синдрома (гипер-, гипо- и нормокоагуляции) и контроля за эффективностью проводимой терапии. Показатель АЧТВ более значим для первичного выявления патологии. Увеличение АЧТВ может свидетельствовать о дефиците факторов свертывания, присутствии в крови продуктов деградации фибрина, волчаночного антикоагулянта (ВА), нарушении функции печени, а также коагулопатии потребления. Как видно из табл. 1, в крови больных сифилисом АЧТВ увеличено по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), что может быть объяснено присутствием антифосфолипидных антител (АФА), вносящих дисбаланс в систему коагуляционного гемостаза. АФА — иммуноглобулины (классы G, M, A или их сочетание), которые были впервые выявлены в 1906 г. именно при серологической диагностике сифилиса. В 1983 г. высказано предположение, что АФА и ВА — одни и те же антитела. Позже показано, что у 60% больных эти антитела совпадают, тогда как у других пациентов был выявлен только один из этих видов. Многочисленные исследования подтвердили связь между частыми случаями артериального и венозного тромбоза и наличием АФА/ВА [17]. Нами проведено исследование ВА у больных сифилисом, и во всех случаях получены положительные результаты. Причем содержание ВА у больных сифилисом превышало аналогичный показатель в группе контроля на 70–80% и достигало 1,8 усл. ед.

Тестом, используемым для оценки внешнего каскада свертывания плазмы, служит протромбиновое (тромбопластиновое) время. При определении протромбинового времени по Квику и оценке протромбинового индекса у больных вторичным сифилисом до и после лечения получены более низкие показатели, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Уменьшение протромбинового времени может свидетельствовать о гиперкоагуляции [3]. Возможно, это объясняется вовлечением в патологический специфический процесс клеток печени. При поражении гепатоцитов наблюдается нарушение белково-синтетической функции печени и, как результат, снижение синтеза протромбина. В связи с этим всем пациентам выполнялось биохимическое исследование крови, включавшее оценку уровня печеночных аминотрансфераз. По результатам проведенного исследования проявления синдрома цитолиза были зарегистри-

рованы у 6 пациентов, однако зависимости между уровнем трансаминаз и степенью уменьшения протромбинового времени у них не отмечено.

Тромбиновое время отражает состояние конечного этапа процесса свертывания крови. В проведенном нами исследовании значимых отклонений тромбинового времени по сравнению с группой контроля выявлено не было (см. табл. 1). Кроме того, все полученные результаты не выходили за пределы референтных значений (норма 14–18 с).

Фибриноген дает атерогенный сосудистый эффект, проявляющийся отложением фибрина и изменением проницаемости эндотелия к фибриновым пептидам. Содержание фибриногена в плазме коррелирует с субклинической формой сердечно-сосудистых заболеваний и их клиническими проявлениями [4]. Оценивая результаты, полученные при исследовании содержания фибриногена, в сыворотке крови больных вторичным сифилисом, мы сделали вывод, что достоверных изменений в показателях как до, так и после лечения не наблюдается (см. табл. 1).

Протеин С — витамин-К-зависимая сериновая протеаза. Отмечено, что у 25–50% больных тромбозами наблюдаются дефекты или нарушения обмена протеина С. Большое количество эндотелиальных рецепторов протеина С на эндотелии артерий мо-

жет объяснить, почему частичная недостаточность протеина С является слабым фактором риска артериальных тромбозов [12]. При обследовании нами пациентов со вторичным сифилисом дефицита протеина С выявлено не было. Напротив, активность его была несколько повышена ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля.

Повреждение целостности эндотелия вызывает нарушения в системе цитокинов, адгезивных молекул, которые играют ключевую роль в формировании атеросклеротических повреждений [16]. Результаты определения концентрации sVCAM-1, sICAM-1, ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови больных вторичным сифилисом и доноров представлены в табл. 2.

При исследовании роли молекул адгезии лейкоцитов в развитии эндотелиальной дисфункции основное внимание было уделено sVCAM-1 и sICAM-1. VCAM-1 относится к «суперсемейству» иммуноглобулинов, по структуре является трансмембранным гликопротеином I типа и имеет молекулярную массу 100–110 кДа [18]. Появление растворимой биологически активной формы sVCAM-1 в сыворотке может происходить в результате протеолиза и слущивания с sVCAM-1 позитивных клеток и отражать активность процесса. Оценивая содержание sVCAM-1 у больных вторичным сифилисом, нами отмечена более высокая её концентрация по сравнению с груп-

Таблица 1

Гемостазиологические изменения в плазме крови больных вторичным сифилисом (медиана; интерквартильные интервалы)

Показатель	Группа	До лечения	После лечения
АТ-III, мг/л	Контрольная	275; 239–292,7	—*
	Основная	233; 221,5–262,5	269; 237–301,7
АЧТВ, с	Контрольная	23,3; 20,9–28	—
	Основная	40,4; 31,4–49,8	35,9; 33–48,5
ПТ по Квику, %	Контрольная	116,5; 99,85–124	—
	Основная	83,6; 65,3–111	83,6; 64,8–106
ПТИ, %	Контрольная	100,4; 96,5–102,4	—
	Основная	89,7; 80,9–98,8	89,7; 76,2–97
ТВ, с	Контрольная	11,35; 10,8–11,95	—
	Основная	12,6; 11,6–15,9	13,1; 11,6–16
Фибриноген, г/л	Контрольная	2,64; 2,18–2,7	—
	Основная	3,5; 2,8–4,44	3,2; 2,3–3,9
Протеин С, %	Контрольная	70,5; 68,2–75	—
	Основная	84; 77,5–91,5	85,5; 69–90,7

Примечание. ПТ — протромбиновый тест; ПТИ — протромбиновый индекс; ТВ — тромбиновое время.

* Контрольная группа включала здоровых лиц, которые лечение не получали.

Таблица 2

Иммунологические показатели в плазме крови больных вторичным сифилисом (медианы; интерквартильные интервалы)

Показатель	Группа	До лечения	После лечения
ИЛ-1β, пг/мл	Контрольная	15,84; 6,27–69,28	—*
	Основная	44,44; 22,65–119,2	30,09; 12,05–48,55
ИЛ-6, пг/мл	Контрольная	18,88; 12,67–21,88	—
	Основная	9,2; 3,98–23,8	18; 11,2–38,08
sVCAM-1, нг/мл	Контрольная	457,5; 370–520	—
	Основная	1289; 875–1495	945; 730–1325
sICAM-1, нг/мл	Контрольная	220; 199–289	—
	Основная	386; 345–565	338,5; 273–425

* Контрольная группа включала здоровых лиц, которые лечение не получали.

пой контроля ($p < 0,05$), причем после проведенной специфической терапии уровень sVCAM-1 оставался достаточно высоким, несмотря на некоторое его снижение (см. табл. 2).

Известно, что sICAM-1 — маркер, запускающий воспалительные реакции, экспрессируется только в активированном сосудистом эндотелии. Повышение экспрессии sICAM-1 может не только отражать воспалительную активность, но и влиять на взаимодействие лейкоцитов с эндотелием, ингибируя адгезию моноцитов [6]. У больных вторичным сифилисом кожи и слизистых наблюдается увеличение концентрации sICAM-1 по сравнению с группой контроля: до лечения — в 1,8 раза, после лечения — в 1,5 раза (см. табл. 2).

Из медиаторов межлейкоцитарного взаимодействия (ИЛ — интерлейкинов) наибольшее значение при атеросклерозе придается ИЛ-1β и ИЛ-6. Повышение уровня цитокинов свидетельствует об имеющем место активном патологическом процессе и может использоваться как один из критериев диагностики ряда заболеваний и оценки эффективности проводимой терапии.

ИЛ-1β может индуцировать большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции при атеросклерозе. Это достигается через повышение адгезивности эндотелия сосудов к клеткам крови, увеличение прокоагулянтной активности крови. При обследовании больных вторичным сифилисом выявлена тенденция к увеличению концентрации ИЛ-1β по сравнению с группой контроля ($p > 0,05$). На фоне специфической терапии отмечено снижение содержания данного цитокина. Отсутствие статистически достоверных изменений ($p > 0,05$) между исходным и конечным уровнем ИЛ-1β у обследованных больных предполагает незначительное изменение активности воспалительного процесса.

ИЛ-6 имеет значение в развитии атеросклеротического процесса как провоспалительный, гепатоцитактивирующий фактор, продуцируемый моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия. В обследуемой нами группе больных отмечены некоторое снижение уровня ИЛ-6 в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$) на фоне инфекционного процесса и последующая его нормализация в ходе лечения.

Выводы

1. В результате проведенных исследований у больных вторичным сифилисом отмечается увеличение АЧТВ и, напротив, уменьшение протромбинового времени, что, возможно, объясняется повреждением эндотелиальных клеток и последующей активацией их тромбогенной функции.
2. В сыворотке крови у больных выявлено увеличение концентрации ИЛ-1β, sVCAM-1, sICAM-1, свидетельствующее об активации эндотелия.
3. Выявленные изменения в различной степени сохраняются после проведения традиционной терапии.

Литература

1. Постановление Правительства РФ № 715 от 1.12.2004 г. «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих».
2. Балуда М.В. О диагностике претромботического состояния системы гемостаза / М.В. Балуда, И.К. Плешуков // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2001. — № 5. — С. 19–21.
3. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.Г. Момот. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с.
4. Бозевски М. Значение определения Д-димера и фибриногена в плазме крови у пациентов с множественными поражениями сосудов / М. Бозевски, С. Костоска, С. Тозев, В. Борозанов // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2006. — Т. 12. — № 2. — С. 9–15.

5. Бокарев И.Н. Атеротромбоз — проблема современности / И.Н. Бокарев // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2000. — № 1. — С. 6–7.
6. Волков В.И. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии-1 при ишемической болезни сердца / В.И. Волков, С.А. Серик // Кардиология. — 2002. — № 9. — С. 12–16.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
8. Даштаянц Г.А., Фришман М.П. Поражение сердечно-сосудистой системы при сифилисе. — Киев: Здоровье, 1976. — 167 с.
9. Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. Сифилис. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз. — М.: Медицинская книга, 2004. — 364 с.
10. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. — Казань: Фэн, 2000. — 366 с.
11. Кубанова А.А. Новые биомедицинские технологии в контроле над распространением инфекций, передаваемых половым путем, на территории Российской Федерации / А.А. Кубанова, С.В. Сидоренко, Н.В. Фриго, И.Н. Лесная, А.А. Кубанов, В.С. Соломка // Вестник дерматол. и венерол. — 2008. — № 2. — С. 4–14.
12. Кудряшова О.Ю. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений / О.Ю. Кудряшова, Д.А. Затейшиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. — 2000. — № 8. — С. 65–74.
13. Оловяшников О.В. Особенности сифилиса в период эпидемии // Тезисы докладов VII Российского съезда дерматовенерологов. — Казань, 1996. — С. 68.
14. Петрищев Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев // Омский науч. вестн. — 2005. — № 1. — С. 20–22.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 305 с.
16. Шилкина Н.П. Системные васкулиты и атеросклероз / Н.П. Шилкина, И.В. Дряженкова // Тер. архив. — 2007. — № 3. — С. 84–92.
17. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови: Пер. с англ. — М.: Бинном, 2007. — 448 с.
18. Malik A.B., Siu K. Lo Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation / A.B. Malik, K. Siu // Pharmacol. Rev. 1996. — Vol. 48. — P. 213–229.
19. Thomas D.D. Treponema pallidum in immunopathogenesis of syphilis glomerulonephritis / D.D. Thomas, M. Navab, D.A. Haake // Am. J. Pathol. — 1976. — Vol. 82. — P. 479–492.

Поступила в редакцию 13.10.2008

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНФЛИКСИМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА

А.А. КУБАНОВ, Ю.И. МАТУШЕВСКАЯ

Experience of application of infliximab in treatment of patients suffering from severe forms of psoriasis

A.A. KUBANOV, YU.I. MATUSHEVSKAYA

ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», Москва

В настоящее время одним из современных методов лечения тяжелых форм псориаза является применение «биологических препаратов», которые позволяют обеспечивать эффективный и длительный контроль над течением псориатического процесса. Одним из таких препаратов является инфликсимаб, селективный антагонист фактора некроза опухоли- α . Под нашим наблюдением находились 18 больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести. Пациенты получали препарат инфликсимаб в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Препарат вводился на 0, 2, 6 и 14-й неделях лечения. Для анализа динамики кожного статуса у всех пациентов до начала терапии и перед каждым внутривенным введением препарата определяли величину индекса PASI. На 14-й неделе лечения значительного снижения индекса PASI удалось добиться у всех больных, у 14 больных терапия инфликсимабом привела к уменьшению индекса PASI на 90%. Препарат инфликсимаб является высокоэффективным методом лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения и может быть использован в качестве терапии «первой линии» тяжелых случаев течения псориаза. Переносимость препарата инфликсимаб в целом была хорошей. Из-за развития побочной реакции только один пациент был исключен из исследования.

Ключевые слова: псориаз, фактор некроза опухоли- α , инфликсимаб.

In present time the biologics are used in the treatment of severe psoriasis. They can interrupt the disease process and are effective in maintaining skin improvement. Among these new biologics is infliximab, a selective antagonist of tumor necrosis factor- α (TNF- α). Eighteen patients with moderate to severe psoriasis received infusions of infliximab (5 mg/kg) at baseline, and at weeks 2, 6, 14. Clinical assessments, including Psoriasis Area and Severity Index (PASI) were performed at baseline and at weeks 2, 6, 14. The significant reduction of PASI was achieved at 14 weeks, fourteen patients achieved >90% improvement in the PASI score. Infliximab is a very effective in the treatment of moderate to severe psoriasis and in very severe cases can be given as first-line-therapy. In general, infliximab was well tolerated. Only one patient discontinued infliximab therapy because of the adverse event.

Key words: psoriasis, tumor necrosis factor- α , infliximab.

Псориаз относится к наиболее распространенным заболеваниям кожи и является актуальной медицинской и социальной проблемой. Нерациональное использование медикаментозных средств, в частности иммуносупрессивного действия (глюкокортикостероидов, цитостатических препаратов), нередко способствует появлению тяжелых форм псориаза (псориатическая эритродермия, экссудативный псориаз, пустулезный псориаз), резистентных к различным методам и средствам лечения, и приводит к инвалидизации больных.

В настоящее время существует несколько терапевтических подходов к лечению псориаза. Поэтапный подход представляет собой применение топических препаратов на первом этапе лечения, в случае неэффективности к проводимой терапии присоединяют различные методы ультрафиолетовой терапии, при недостаточном ответе на проводимое лечение используют различные виды системной медикаментозной терапии. Другой подход предусмат-

ривает назначение терапии соответственно тяжести поражения кожных покровов [1, 2].

Общепринятые методы системной терапии (метотрексат, ретиноиды, циклоспорин А, ПУВА- и РеПУВА-терапия) относятся к концепции «краткосрочного лечения», когда терапия с применением указанных методов проводится до достижения улучшения или значительного улучшения в течении кожного процесса и затем прекращается. Повторное назначение различных методов системной терапии или выбор другого вида лечения происходят при наступлении рецидива в течении псориатического процесса с учетом эффективности ранее проводимой терапии и длительности наблюдаемой ремиссии [3]. Однако все вышеперечисленные методы и средства лечения больных с тяжелыми формами псориаза оказываются не всегда эффективными. В ряде случаев достигнутое клиническое улучшение возникает кратковременным либо на фоне терапии возникают побочные эффекты. Иногда эти методы с учетом противопоказаний к их применению не могут быть назначены больным.

Современным методом лечения тяжелых форм псориаза является применение препаратов, полу-

ченных с помощью биотехнологических технологий, так называемых биологических препаратов [4]. Терапевтическая концепция применения данных препаратов заключается в обеспечении длительного контроля над течением псориатического процесса [5]. В отличие от традиционных системных методов лечения, которые назначаются в период обострения, биологические препараты предназначены для длительного использования. На фоне постоянного применения данных препаратов наступает и сохраняется выраженное клиническое улучшение или ремиссия, т. е. биологические препараты являются терапией, обеспечивающей долгосрочный контроль над течением заболевания [6, 7].

Одним из представителей этих препаратов является инфликсимаб. Это селективный антагонист фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), представляющий собой химерные моноклональные антитела IgG₁, которые на 75% состоят из человеческого и на 25% из мышинового белка. Инфликсимаб быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими формами (растворимой и трансмембранной) человеческого ФНО- α и блокирует его взаимодействие со специфическими рецепторами, что приводит к значительному уменьшению псориатических высыпаний на коже [8, 9].

Под нашим наблюдением в отделении клинической дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» находились 18 больных псориазом с длительностью заболевания от 2 до 35 лет. Возраст больных колебался от 19 до 57 лет. У 13 больных был диагностирован псориаз тяжелого течения (из них у 9 наблюдалась клиника псориатической эритродермии) и у 5 пациентов — псориаз среднетяжелого течения (см. таблицу). Для анализа динамики кожного статуса у больных до, во время и после лечения оп-

ределяли индекс PASI. Клинически значимыми показателями эффективности проводимой терапии считали уменьшение индекса PASI на 50, 75 и 90%. Результаты лечения оценивали по количеству больных, достигших клинического выздоровления, значительного улучшения. Если улучшение по индексу PASI составляло 90% и более, констатировали клиническое выздоровление, 75–89% — значительное улучшение, 50–74% — улучшение.

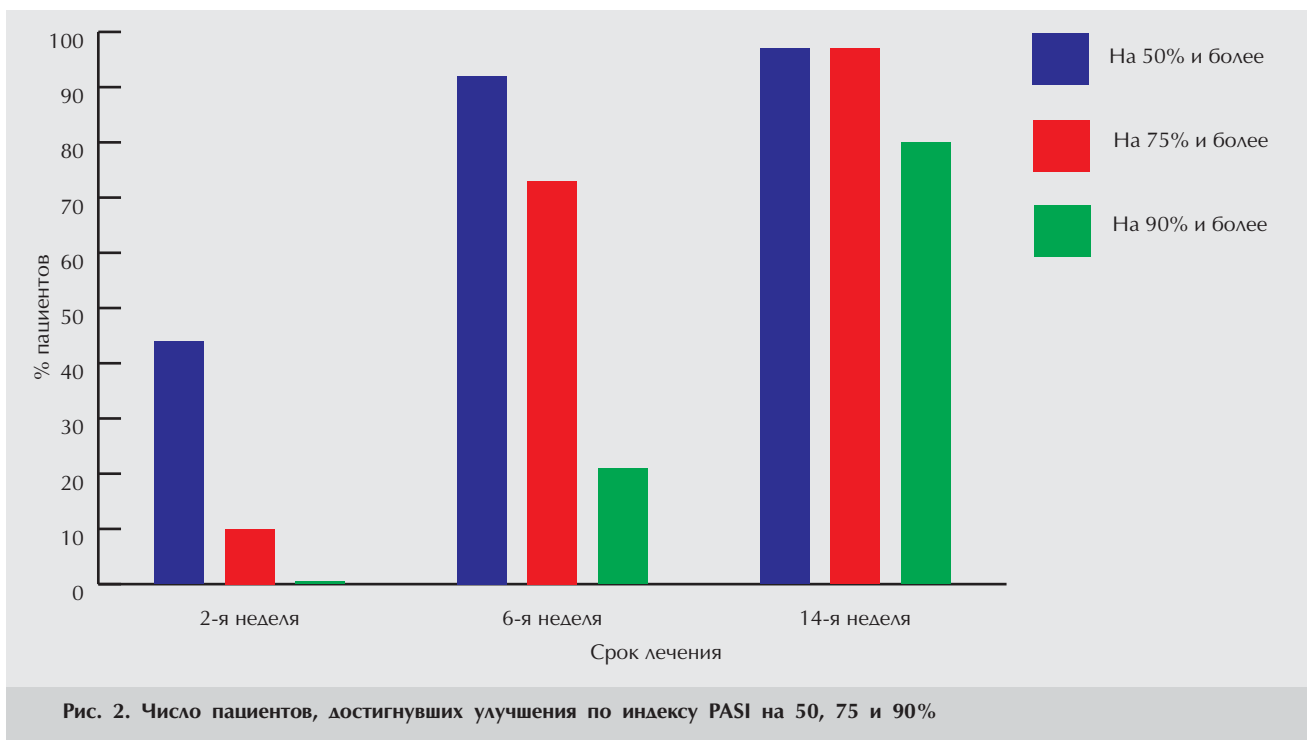
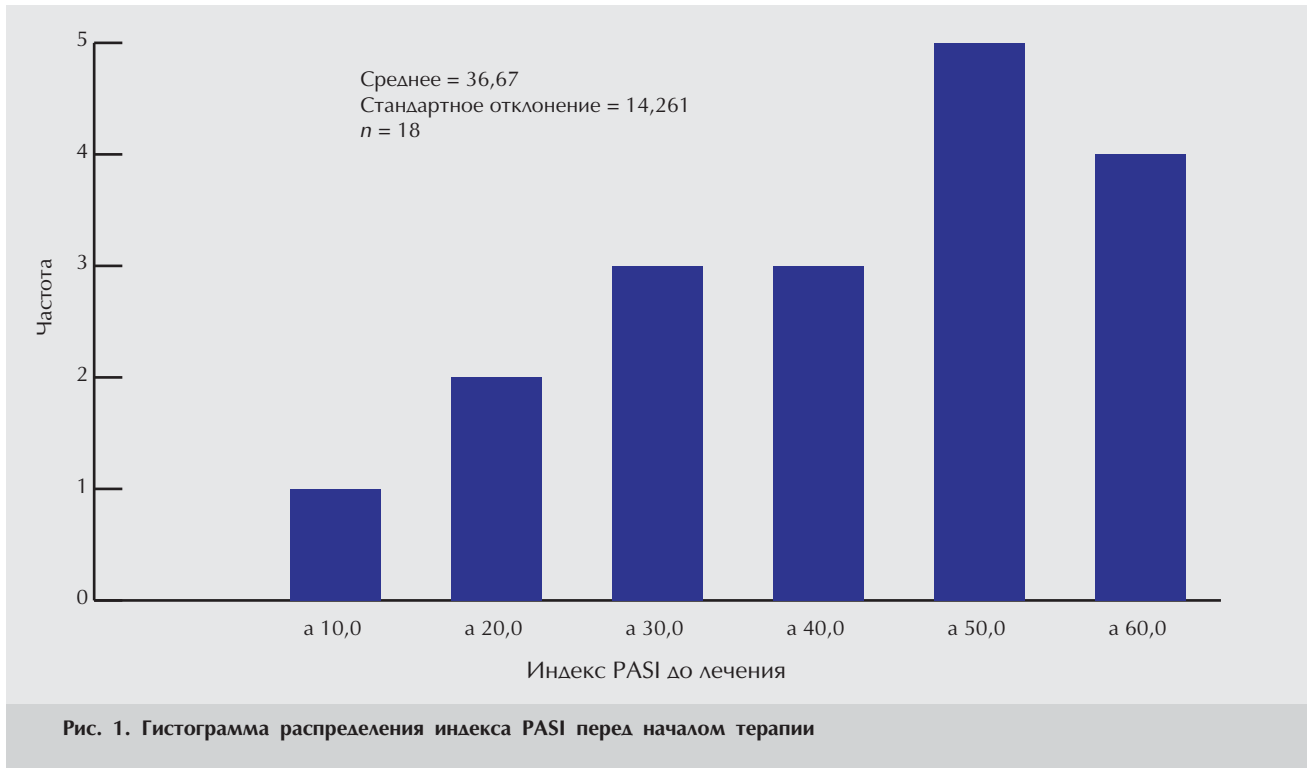
Исходные значения индекса PASI в группе составляли от 9,8 до 55,1 балла (средний уровень — 36,7 балла; рис. 1). У всех пациентов в анамнезе отмечалось длительное применение глюкокортикостероидных препаратов как парентерально, так и перорально. Также имелись указания на неоднократное применение других видов системной терапии: метотрексата — 14 больных, циклоспорина А — 8 больных, ПУВА-терапии — 10 больных, РеПУВА-терапии — 3 больных. На момент поступления в стационар ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» 4 пациента получали циклоспорин в максимальных дозировках в виде монотерапии или в сочетании с преднизолоном в течение длительного времени, 2 пациента — преднизолон в различных дозировках в течение нескольких месяцев, 1 пациент — метотрексат в виде внутримышечных инъекций и дипроспан по 1 мл 1 раз в неделю в течение последних 3 мес. до госпитализации в стационар.

Тактику лечения определяли в соответствии с тяжестью кожного процесса, длительностью ремиссий после полученного ранее лечения, эффективностью применения различных видов системной терапии. Инфликсимаб назначали больным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени в случае, если применение различных видов системной терапии, включая ретиноиды, метотрексат, циклоспорин

Таблица

Исходные характеристики больных псориазом

Характеристика	Показатели (n=18)
Мужчины, %	66,7
Возраст, M \pm SD, лет	38,1 \pm 10,3 (19–57)
Длительность заболевания, M \pm SD, лет	20,1 \pm 8,8 (2–35)
Тяжесть течения псориаза, % от общего количества больных:	
псориаз средней тяжести	27,8
псориаз тяжелого течения	22,2
псориатическая эритродермия	50,0
Индекс PASI, M \pm SD (0–72), баллы	36,7 \pm 14,3
Предыдущее лечение, % от общего количества больных	
глюкокортикостероиды	100,0
метотрексат	77,8
циклоспорин	38,9
УФ-терапия	72,2
плазмаферез	27,8



или фотохимиотерапию, не давало удовлетворительных результатов или было противопоказано. Также инфликсимаб использовали в качестве препарата первой линии терапии в тяжелых случаях течения псориаза.

Препарат инфликсимаб был назначен изначально 8 пациентам в связи с отсутствием эффекта или короткими ремиссиями после применения традиционных методов системной терапии. У 3 больных, получавших на момент поступления в стационар

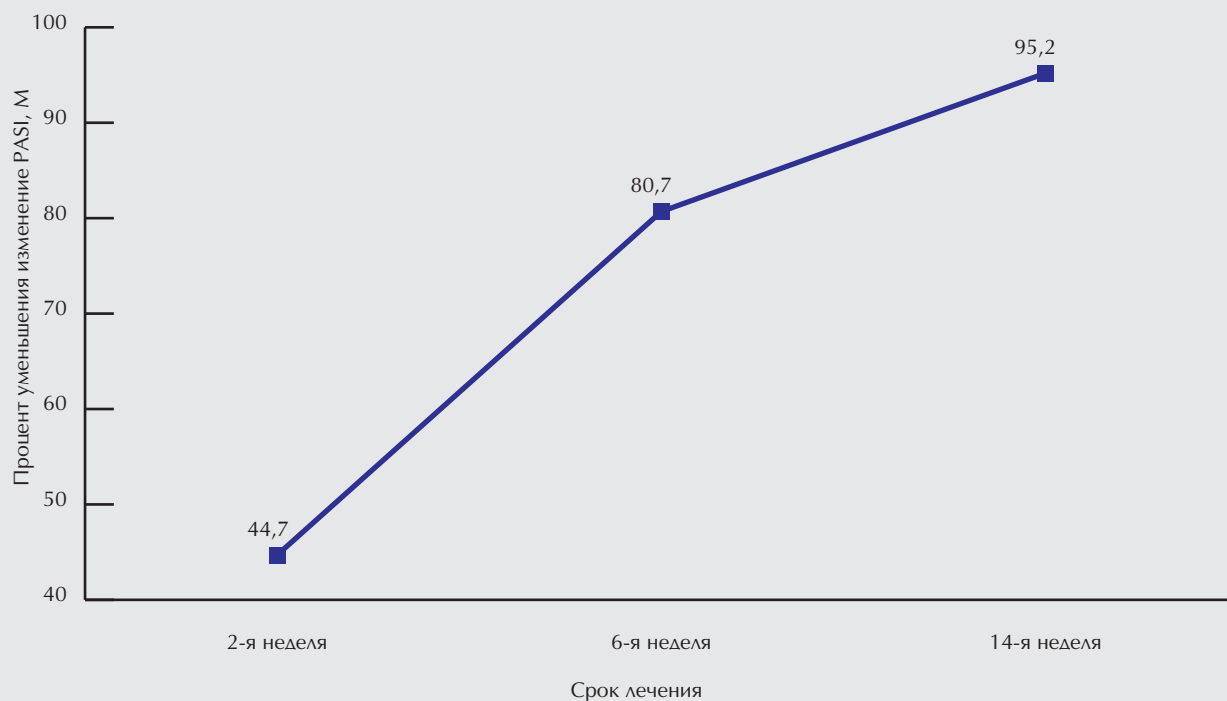


Рис. 3. Динамика изменения индекса PASI

циклоsporин в максимальной дозировке в течение более года, данное лечение не приводило к купированию кожного процесса, другие виды системной терапии также не давали выраженный положительный эффект, несмотря на частое применение. В связи с чем доза циклоsporина у этих пациентов была постепенно снижена до полной отмены и назначен инфликсимаб. Также у одного пациента, у которого сохранялась псориазическая эритродермия на фоне длительного применения циклоsporина в сочетании с системными глюкокортикостероидами, доза иммуносупрессивных препаратов была снижена до полной отмены. С учетом отсутствия в анамнезе данных о применении УФ-терапии и синтетических ретиноидов пациенту была назначена общая фотохимиотерапия с дальнейшим присоединением неотигазона. В связи с тем что на фоне применения физиотерапевтических методов лечения и синтетических ретиноидов сохранялось тяжелое состояние кожного процесса, пациенту был назначен инфликсимаб. Трех больным псориазом тяжелого течения, у которых в анамнезе имелись указания на неоднократное применение различных видов системной терапии, за исключением циклоsporина и инфликсимаба, при поступлении был назначен циклоsporин. Однако применение данного препарата не привело к улучшению течения псориазического процесса, в связи с чем препарат был отменен и начато лечение с использованием биологического пре-

парата инфликсимаб. У одного пациента на фоне длительного применения по месту жительства преднизолона в дозе 40 мг в сутки сохранялось состояние, близкое к эритродермии. В анамнезе имелись также указания на неоднократное использование различных препаратов системной терапии с недостаточной эффективностью. При попытке снижения дозы преднизолона на 2,5 мг наступало резкое обострение кожного процесса. Это послужило основанием для назначения препарата инфликсимаб в комбинации с системными глюкокортикостероидами. На фоне лечения инфликсимабом доза преднизолона была снижена до полной отмены. Одному пациенту при поступлении была назначена общая фотохимиотерапия с пероральным применением фотосенсибилизатора, которая дала незначительный эффект. В связи с этим к проводимому лечению был присоединен метотрексат, на фоне которого отмечалось обострение кожного процесса. В дальнейшем при проведении РеПУВА-терапии сохранялась тенденция к утяжелению кожного процесса. В связи с неэффективностью вышеперечисленных методов системной терапии пациенту был назначен препарат инфликсимаб. У одного пациента с незначительными клиническими проявлениями псориаза, длительно получавшего преднизолон, при постепенном снижении его дозы развилась картина псориазической эритродермии. На фоне последовательного применения ПУВА-терапии, РеПУВА-тера-



пии, метотрексата стабилизации кожного процесса не наступало. Применение данных видов системной терапии было прекращено, и по причине тяжелого состояния больному был назначен инфликсимаб.

Таким образом, в связи с тяжелым течением псориатического процесса, отсутствием длительных ремиссий, неэффективностью проводимого лечения, наличием указаний в анамнезе на продолжительное применение глюкокортикостероидных, цитостатических препаратов и иммуносупрессивных средств пациентам был назначен препарат инфликсимаб. Все методы лечения перед началом антицитокиновой терапии были отменены. Пациенты получали инфликсимаб внутривенно в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Препарат вводился на 0, 2, 6 и 14-й неделях лечения. Перед началом терапии всем пациентам было проведено необходимое обследование: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (аланинаминотрансфераза — АЛТ, аспаратаминотрансфераза — АСТ, триглицериды, общий белок, азот мочевины, креатинин, общий билирубин), анализ крови на сифилис, гепатиты В, С, ВИЧ-инфекцию, тест на беременность, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, органов малого таза, консультация терапевта. Все пациенты прошли консультацию у фтизиатра с целью исключения туберкулезного процесса. Обследование для исключения туберкулеза включало тщательный сбор анамнеза, рентгенологическое исследование грудной клетки в двух проекциях, постановку туберкулиновой пробы. Непосредственно перед каждым последующим внут-

ривенным введением препарата у всех пациентов проводили клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, триглицериды, общий белок, азот мочевины, креатинин, общий билирубин). Продолжительность внутривенных инфузий инфликсимаба составляла не менее 2 ч. Во время внутривенной инфузии и минимум 1 ч. после её окончания пациенты находились под наблюдением медицинского персонала.

Для анализа динамики кожного статуса у всех пациентов до начала терапии и перед каждым внутривенным введением препарата определяли величину индекса PASI. Через сутки после начала терапии пациенты отмечали значительное улучшение общего самочувствия. Через 2 нед. у 16 больных наблюдался положительный эффект терапии инфликсимабом, который сохранялся на протяжении 14 нед.

Из-за развития нежелательной реакции 1 пациент был исключен из исследования, данные по этому пациенту не учитывались в последующих расчетах. Через 2 нед. лечения у 8 (47,1%) больных отмечалось уменьшение индекса PASI на 50% и более, у 2 (11,8%) больных — на 75% и более. Значительное улучшение состояния пациентов наблюдалось уже на 6-й неделе лечения, когда у 16 (94,1%), 13 (76,4%) и 4 (23,5%) больных, получавших инфликсимаб, отмечалось снижение индекса PASI на 50, 75 и 90% соответственно. Тенденция к снижению индекса PASI сохранялась и на протяжении последующих 8 нед., и на 14-й неделе лечения значительное улучшение получено у всех больных. На 14-й неделе терапии снижение индекса PASI на 75% и более отмечалось

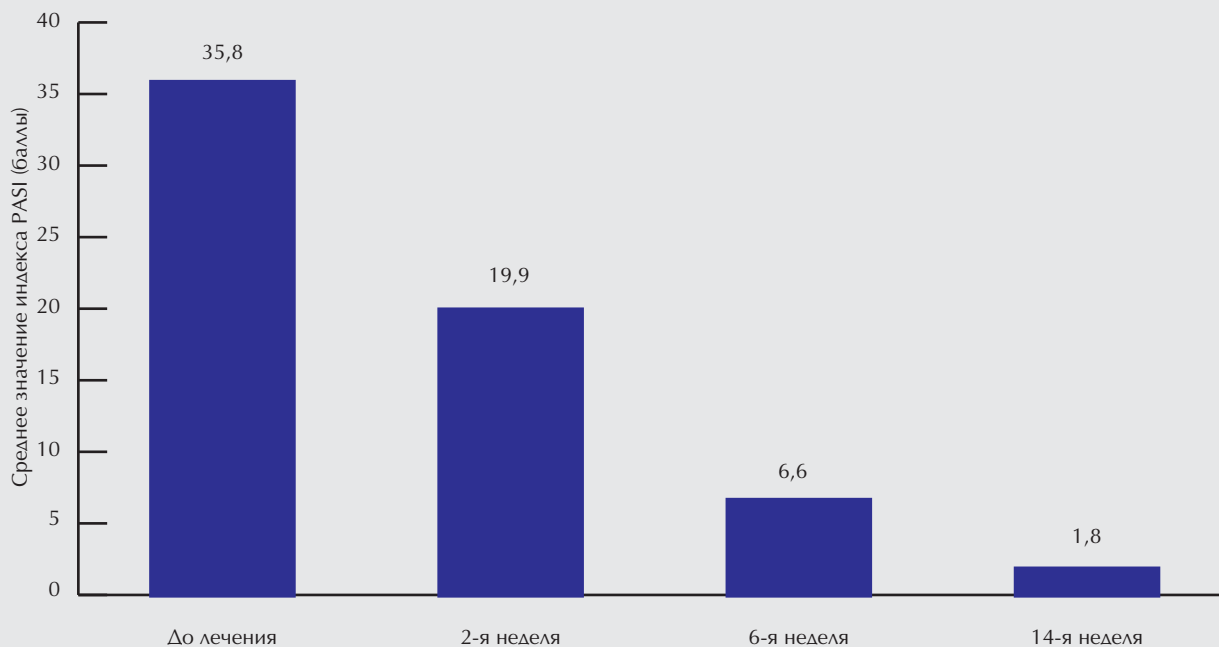


Рис. 5. Динамика снижения среднего значения индекса PASI

у 17 (100%) больных, на 90% и более — у 14 (82,3%) больных (рис. 2, 3).

Таким образом, применение препарата инфликсимаб приводило к быстрому и стойкому улучшению состояния больных псориазом со среднетяжелым и тяжелым течением (рис. 4). Среднее значение индекса PASI в группе больных снизилось с 35,8 балла перед началом лечения до 1,8 балла к концу 14-й недели терапии (рис. 5).

Переносимость препарата инфликсимаб в целом была хорошая. У одного пациента при проведении третьей инфузии препарата развилась анафилактическая реакция, в связи с чем лечение было прекращено. У двух больных после первого введения препарата отмечалось повышение уровня АЛТ и АСТ, не превышавшего двукратное верхнее значение нормы. В связи с повышением биохимических показателей функции печени были назначены гепатопротекторы. К предполагаемой дате проведения второго внутривенного вливания отмечалась нормализация печеночных показателей, и терапия инфликсимабом была продолжена.

Таким образом, из-за побочных реакций лечение инфликсимабом было прекращено у одного больного. Во время терапии не было зарегистрировано случаев туберкулеза, сердечной недостаточности, демиелинизирующих или аутоиммунных заболеваний.

Препарат инфликсимаб является высокоэффективным методом лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения. Он может быть использован в качестве терапии «первой линии» при лечении

тяжелых случаев течения псориаза и позволяет добиться быстрого ответа на проводимое лечение, купирования тяжелого состояния больных. При применении препарата инфликсимаб наблюдалось быстрое и значительное уменьшение площади псориазных высыпаний. У большинства пациентов получено выраженное стойкое улучшение в течении кожного процесса.

Литература

1. Mrowietz U. Kiel CEE Clinical Observation Programme. 2007.
2. Christopher E.M., Griffiths M.D. Biologics for Psoriasis. Euroderm Euroderm Excellence. 2006.
3. Michael P., Schun M.D. and Boehncke W.H. Medical progress Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352:1899–1912.
4. Kormeili T., Lowe N.J., Yamauchi P.S. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies. *British Journal of Dermatology* 2004; 151: 3–15.
5. Antoni C.E., Kavanaugh A., Kirkham B. Sustained Benefits of Infliximab Therapy for Dermatologic and Articular Manifestations of Psoriatic Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2005; 52: 1227–1236.
6. Reich K., Nestle F., Papp K., Evans R. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367–1374.
7. Goedkoop A., Kraan M., Teunissen M., Picavet D. Early effects of tumour necrosis factor a blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:769–773.
8. Winterfield L., Menter A. Infliximab. *Dermatologic Therapy*, Vol. 17, 2004, 409–426.
9. Atzenia F., Sarzi-Puttinia P., Doriab A., Iaccarinob L. Potential off-label use of infliximab in autoimmune and non-autoimmune diseases: a review. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 144–152.



VIII Международный конгресс 11-15 февраля 2009 г. по эстетической медицине им. Евгения Лапутина

Объединенный конгресс Общества Эстетической Медицины и KOSMETIK international

11-14 февраля Косметология и эстетическая медицина

11 февраля

Большой конференц-зал ТПП

VI Конференция

"Антивозрастная и восстановительная медицина"

На конференции будут рассмотрены организационно-правовые вопросы, общие вопросы старения и методы антивозрастной коррекции в эстетической медицине.

12 февраля

Большой конференц-зал ТПП

Дерматокосметология (часть I)

Секция посвящена новым методам диагностики в дерматокосметологии и эстетической медицине. Будут рассмотрены основные принципы и практические аспекты диагностики, необходимые для успешного выполнения сочетанных процедур, при различных типах старения. Новые направления в развитии пилингов.

13 февраля

Большой конференц-зал ТПП

Дерматокосметология (часть II)

Профилактика и коррекция нежелательных явлений и осложнений при применении современных медицинских технологий (фототерапии, лазерных, радиочастотных, плазменных и клеточных технологий). Использование дерматоскопии в практике врача эстетической медицины.

Ботулотоксин – взгляд в будущее, практические аспекты применения

Ботулинотерапия в дерматокосметологии: новые препараты, расширение показаний, авторские методики.

Малоинвазивные технологии.

Инъекционная контурная пластика

Инъекционные методы коррекции в геропротективных программах. Мезотерапия.

14 февраля

Малый конференц-зал ТПП

Актуальные вопросы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии

Эстетическая реабилитация стареющего лица; новые технологии в хирургическом лечении синдрома Поланда; новая философия липосакции; метод «Аптос»; применение филлинга в эстетической пластике средней зоны лица; подходы к лечению сосудистых образований лица; скульптурное моделирование лица и др.

Инновационные технологии в эстетической медицине

Фототерапия, лазерные, радиочастотные и плазменные технологии: оценка эффективности, клинко-морфологические исследования, современные принципы, возможности использования, инновационные возможности в реабилитации пациентов.

С докладами выступят:

акад. РАМН, д.м.н., проф. А.А. Кубанова; д.м.н., проф. О.С. Панова; акад. РАМН, д.м.н., проф. С.Б. Середенин; д.м.н., проф., членкор РАМН С.Е. Северин; к.м.н. А.В. Воронцова, д.м.н., проф. В.Н. Анисимов; д.м.н., проф. В.П. Сметник; д.м.н., проф. А.А. Ярилин; д.м.н., проф. В.В. Захаров; к.м.н. Е.Л. Кузнецова; д.м.н., проф. М. Г. Скальная; д.м.н. М.А. Звычайный; д.м.н. А.Ч. Ко-мекова; к.м.н. И.Н. Скорогудаева; к.х.н. Е.И. Эрнандес; д.м.н., проф. Е.А. Аравийская; д-р Фредерик Ковилле; д-р Тимоти Херст; проф., д-р Х. Питер Соьер; д.м.н., проф. О.Р. Орлова; к.м.н. Е.И. Губанова; к.м.н. М.А. Су-ламанидзе; д.м.н., проф. А.И. Неробеев; д.м.н., проф. В.И. Малаховская; д.м.н., проф. А.Б. Шехтер; к.т.н. И.В. Пономарев; д.м.н. С.В. Ключарева; к.м.н. Л.И. Чупряева; И.Н. Голещихина и др.

В программе возможны изменения и дополнения

Стоимость билета:

на 1 день – 3 000 руб., на 4 дня – 8 000 руб.

Участникам V Открытого чемпионата России по косметологии предоставляется скидка – 50%.

15 февраля

Малый конференц-зал ТПП

Международный курс по дерматоскопии

Стоимость билета: 9 250 руб.

Членам ОЭМ предоставляется скидка – 15%;

слушателям конгресса, купившим билет на 4 дня – 10%.

В стоимость билета на конгресс входит:

- сертификат слушателя;
- сборник тезисов и научных материалов;
- бизнес-ланч;
- бесплатный вход на выставки KOSMETIK EXPO и NAILEXPO.

Скидки предоставляются:

- при оплате билетов до 10 декабря – 10%;
- владельцам дисконтных карт KOSMETIK international – 10%;
- членам Общества Эстетической Медицины – 30%;
- ординаторам и врачам, работающим в госучреждениях, при предъявлении справки с круглой печатью – 20%.

Скидки не суммируются.

Оргкомитет:

Москва, Остаповский проезд, 3, стр. 27
Тел./факс: +7 (495) 937-13-18/19/21/23
E-mail: expo@ki-expo.ru
www.ki-expo.ru

Золотой спонсор: ЗАО «Здоровье семьи»,
Эксклюзивный дистрибьютор компании
ALLERGAN (США)

КОМПЛЕКС
Ботулинический токсин
типа А – геммаглоулинин
 Ботокс®

SURGIDERM®

Juvéderm®

Спонсоры:



РУБЦУЮЩИЙ ПЕМФИГОИД С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

В.А. САМСОНОВ, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, Т.А. КУРОВСКАЯ, С.Н. ЮРАСОВ

Ocular pemphigoid with multiple affections of the skin and mucous tunics

V.A. SAMSONOV, L.F. ZNAMENSKAYA, T.A. KUROVSKAYA, S.N. YURASOV

ФГУ «ГНДЦ Росмедтехнологий», Москва.

Под наблюдением находилась больная с очень редким пузырьным дерматозом: рубцующим пемфигоидом. Заболевание сопровождалось поражением как слизистых оболочек, так и кожи. В патологический процесс были вовлечены слизистые оболочки конъюнктивы, полости рта, пищевода, желудка, уретры, влагалища, толстой кишки. На коже заболевание проявлялось высыпаниями в виде эритемы и папул с отсутствием пузырей, что затрудняло постановку диагноза. На слизистых оболочках наблюдались типичные пузырьные и эрозивные элементы. Разрешение очагов поражения сопровождалось образованием рубцовой ткани и стриктур, что привело к инвалидизации больной. Описаны особенности развития болезни, трудности диагностики и лечения рубцующего пемфигоида, обсуждаются вероятные перспективные средства лечения заболевания.

Ключевые слова: рубцующий пемфигоид, кортикостероиды, рубцы.

A patient with very infrequent bullous dermatosis — ocular pemphigoid — was under observation. She suffered from concomitant affections of both mucous tunics and skin. The pathologic process also involved mucous tunics of the conjunctiva, oral cavity, esophagus, stomach, urethra, vagina and large intestine. Skin manifestations of the disease included eruptions in the form of erythema and papules without any blisters, which complicated the diagnosis. There were typical bullous and erosive elements on the mucous coats. The resolution of the lesion foci was accompanied by the formation of scar tissues and strictures, which invalidated the patient.

Particular features of the course of the disease as well as problems related to the diagnostics and treatment of ocular pemphigoid are described. The problem of promising and potential means to treat the disease has been discussed.

Key words: ocular pemphigoid, corticosteroids, scars.

Рубцующий пемфигоид (синонимы: пемфигус глаз; дерматит буллезный синехиальный атрофирующий слизистый Лорта–Жакоба; пемфигоид муко-синехиальный; пемфигоид доброкачественный слизистых оболочек; пемфигоид доброкачественный Брунстинга–Перри) — редкий пузырьный дерматоз, сопровождающийся преимущественным поражением слизистых оболочек и в незначительной степени кожи. Характеризуется рубцеванием очагов поражения, что в конечном счете при определенной локализации этих очагов может приводить к инвалидизации больных. В литературе описаны единичные случаи заболевания с одновременными поражениями кожи и слизистых оболочек разной локализации в различных сочетаниях [1, 2]. Женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины. Средний возраст больных составляет 45,9 года [3].

Приводим собственное клиническое наблюдение больной рубцующим пемфигоидом.

Больная Д., 50 лет, жительница г. Нефтекамска, поступила в ноябре 2006 г. с жалобами на очаги поражения на слизистых оболочках полости рта, влагалища, наружного отверстия мочеиспускательного канала, затруднение и болезненность при

мочеиспускании, разбрызгивание струи мочи, слезотечение, боли при открывании рта, затруднение при глотании, выпадение волос. В 1997 г. пациентка впервые отметила покраснение красной каймы губ, слизистой оболочки полости рта, преддверия влагалища, внутренней поверхности больших половых губ. Несколько позже на коже спины появились высыпания в виде небольшого количества плотноватых на ощупь узелковоподобных элементов розового цвета, которые затем довольно быстро распространились на кожу живота, верхних и нижних конечностей. Высыпания на коже не сопровождалась субъективными ощущениями и через 6 мес. разрешились самостоятельно без лечения, оставив после себя участки гиперпигментации и мелкие рубчики. В дальнейшем аналогичные высыпания появлялись еще дважды на тех же участках кожи и также разрешались самостоятельно без лечения с образованием гиперпигментации и рубчиков. По поводу высыпаний на коже пациентка обращалась к дерматологу по месту жительства, диагноз поставлен не был. Покраснение слизистых оболочек полости рта и гениталий, красной каймы губ, также как и высыпания на коже, не сопровождалось субъективными ощущениями и в течение года после появления постепенно усиливалось. К врачу пациентка не обращалась. Через год после начала заболевания стали появляться пузыри на сли-

зистой оболочке полости рта, а затем влагалища, вокруг наружного отверстия мочеиспускательного канала, которые вскрывались, обнажая влажные ярко-красные безболезненные эрозии. Появились дисфагия, водянистые выделения из влагалища, выпадение волос на голове, лобке, в подмышечных впадинах. Вначале пациентка отмечала покраснение кожи волосистой части головы, но каких-либо других высыпаний на ней не замечала. Затем покраснение кожи головы исчезло, но продолжалось диффузное выпадение волос, и через 3 года после начала заболевания пациентка была вынуждена надеть парик. В течение последующих 3 лет лечилась у стоматолога, гинеколога. Стоматологом ставились диагнозы: эрозивный стоматит, гингивит; назначались полоскания полости рта, аппликации различных лекарственных средств без существенного эффекта. Гинекологом ставился диагноз кольпита; были взяты анализы на возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, проведено диагностическое выскабливание, но результаты всех анализов оказались неинформативными, диагноз поставлен не был. В 2000 г. у больной появились затруднения во время полового акта. В 2001 г. была направлена в Республиканскую клиническую больницу на консультацию к ревматологу, где после обследования был поставлен диагноз: болезнь Бехчета. Активность I степени, хроническое течение. Очаговая алопеция. Рецидивирующий стоматит. При обследовании было проведено цитологическое исследование мазка-отпечатка со дна эрозии на слизистой оболочке полости рта на наличие акантолитических клеток с отрицательным результатом. Проведено лечение: преднизолон 15 мг в сутки, курантил по 75 мг в сутки, никотиновая кислота, витамин В₁, пентоксифиллин внутривенно капельно, витамин В₁₂ внутримышечно, курс лазерного облучения крови, инфракрасное облучение слизистой оболочки полости рта, курсы гипербарической оксигенации. Выписана с улучшением. Последующие 5 лет лечилась в стационаре по месту жительства сначала 1 раз в год, последние 2 года по 2–3 раза в год. Информацию о проводимом лечении не предоставила. Выписывалась с улучшением, но через 1–1,5 мес. вновь наступало обострение заболевания. Никаких лекарственных препаратов длительно не принимала. Два года назад появилось слезотечение, сначала в холодную и ветреную погоду, затем — постоянное. Последняя госпитализация была в мае 2006 г. Продолжительность последнего обострения с июня 2006 г. В октябре 2006 г. в Институте ревматологии был снят диагноз болезни Бехчета, и пациентку направили в ФГУ «Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт» с подозрением на вульгарную пузырчатку.

Из анамнеза выяснено, что операций и травм не было, инфекционные заболевания отрицает. Со

слов больной, имеется аллергическая реакция на аскорбиновую кислоту.

На момент поступления состояние больной удовлетворительное, телосложение правильное, питание пониженное, лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные, шумов нет. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 75 в минуту. Живот правильной формы, мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание затрудненное, болезненное, 3–4 раза в день, с разбрызгиванием струи (со слов больной, «как из душа»). Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул в норме. Кожные покровы бледные с хорошо выраженным мраморным рисунком, отмечается сухость, эластичность сохранена, тургор снижен. На волосистой части головы волосы редкие, сухие, тусклые, имеются множественные очаги алопеции округлых очертаний, размером от 0,2 до 1,5 см в диаметре, с четкими границами. Кожа в области очагов алопеции нормального цвета, со сглаженным фолликулярным рисунком, поблескивает при боковом освещении. На коже межлопаточной области наблюдаются множественные нежные рубчики розоватого цвета с венчиком гиперпигментации по периферии различных очертаний размером от 0,2 до 1,0 см. На коже предплечий и плеч имеются участки гиперпигментации аналогичных очертаний и размеров, а также тонкие линейные рубчики. В подмышечных областях волос практически нет. Слизистая оболочка преддверия полости рта гиперемирована, влажная, отмечается кровотокивость десен, на зубах имеется беловато-желтый налет. На слизистой оболочке губ наблюдаются множественные влажные эрозии ярко-красного цвета с четкими границами, разнообразных очертаний. На красной кайме губ отмечаются аналогичные эрозии, геморрагические корочки, чешуйки. На слизистой оболочке твердого и мягкого неба имеются пятна красного цвета, неправильных очертаний, с размытыми границами. Язык влажный, свободен от высыпаний, покрыт белесоватым налетом. Осмотреть зев и слизистые оболочки щек не представляется возможным из-за затруднения при открывании рта. У пациентки отмечается слезотечение. Конъюнктивы гиперемированы, склеры белого цвета, умеренно инъецированы. В области гениталий волосы практически отсутствуют. Наружные половые органы изменены: имеется стриктура влагалища и мочеиспускательного канала, выделений нет. На коже малых половых губ, внутренней поверхности больших половых губ, вокруг отверстия мочеиспускательного канала имеются влажные ярко-красные эрозии с четкими контурами, различных очертаний. Вход во влагалище практически полностью закрыт рубцовой тканью. Предварительный диагноз — рубцующий пемфигид.

При цитологическом исследовании мазка-отпечатка со дна эрозии на слизистой оболочке полости рта на акантолитические клетки получен отрицательный результат. При гистоморфологическом исследовании кожного биоптата, взятого из очага поражения в межлопаточной области, получено заключение: эпидермис истончен, со сглаженными эпидермальными выростами, незначительный гиперкератоз, вакуольная дистрофия клеток базального слоя. Дерма в субэпидермальных участках резко отечна, на границе с эпидермисом скудный диффузный полосовидный инфильтрат лимфоцитарного характера, с примесью единичных эозинофилов. При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата видимо здоровой кожи в области верхней половины спины выявлена в дерме мелкогранулярная фиксация иммуноглобулинов класса G и M в гиалиновых тельцах (немного) и в базальной мембране эпидермиса. С3-компонент комплемента экспрессирован на тонких верхних окситалановых эластических волокнах (+++) — активация комплемента. Фибрин в стенках некоторых сосудов верхнего отдела дермы [4]. В общем и биохимическом анализе крови изменений не выявлено. В общем анализе мочи обнаружены белок и положительная реакция на кровь. В анализе мочи по Нечипоренко: лейкоциты 11 700, эритроциты 1 500, цилиндры отсутствуют. При УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости, почек и малого таза выявлены признаки мелкоузлового зоба щитовидной железы, холецистолитиаз, незначительная спленомегалия, левосторонний нефролитиаз, миома матки до 28 мм в диаметре. Содержание гормонов тироксина, трийодтиронина, ТТГ в крови в пределах нормы.

Пациентка консультирована различными специалистами. Эндокринолог: множественные узелки обеих долей щитовидной железы, эутиреоз. Отрицательная динамика по сравнению с 2004 г. Окулист: сужение слезных точек обоих глаз, пресбиопия. Проктолог: по данным колоноскопии — хронический колит, внутренний геморрой I степени, атрофия слизистой оболочки левой половины толстой кишки. Уролог: наружное отверстие мочеиспускательного канала не визуализируется, при попытке катетеризации мочевого пузыря наружное отверстие мочеиспускательного канала не найдено, катетер заведен во влагалище; стриктура уретры. Гинеколог: миома матки, стриктура влагалища. Фиброгастроэнтероэнтерокопия: диффузный атрофический гастрит, недостаточность кардии, сужение просвета верхней трети пищевода.

Больной проводилось следующее лечение: преднизолон по 20 мг через день, нестероидные противовоспалительные препараты, наружно — растворы антисептиков, глюкокортикоидные и эпителизирующие кремы. В результате лечения состояние несколько улучшилось: уменьшилась кровоточивость десен, эпителизовались эрозии на красной кайме губ.

Таким образом, за относительно короткий срок (почти 10 лет) процесс приобрел распространенный характер и затронул практически все слизистые оболочки с сужением слезных точек, поражением конъюнктивы, полости рта, пищевода, желудка, уретры, преддверия влагалища, слизистых оболочек больших половых губ, влагалища, толстой кишки с образованием рубцовой ткани и стриктур.

Кожа при рубцующем пемфигоиде вовлекается в процесс крайне редко. Как правило, поражение слизистых оболочек или предшествует кожному процессу, или развивается одновременно. Особенностью приводимого наблюдения является то, что изменения на коже появились на год раньше пузырных элементов на слизистых оболочках. Кожный процесс носит распространенный характер, захватывает как гладкую кожу, так и волосистые участки кожного покрова, включая голову, подмышечные впадины и надлобковую область с выпадением волос и образованием атрофических рубчиков на гладкой коже. Как исключительную редкость следует трактовать вовлечение в процесс кожи верхних и нижних конечностей. Нам не встречались сообщения о поражении желудка и кишечника при рубцующем пемфигоиде. Выявленную у нашей пациентки атрофию слизистых оболочек желудка и левой половины толстой кишки мы склонны расценивать как проявление единого процесса.

На протяжении почти 10 лет пациентка находилась под наблюдением дерматолога, стоматолога, ревматолога, уролога, гинеколога, но правильный диагноз так и не был установлен, что свидетельствует как о трудностях распознавания рубцующего пемфигоида, так и о низком уровне осведомленности врачей об этой патологии.

Лечение, проводимое глюкокортикоидами, оказывает кратковременное улучшение и не предотвращает прогрессирование болезни. С учетом патогенетических особенностей заболевания может оказаться полезным применение препаратов и методов иммуносупрессивного действия, биопрепаратов, блокирующих продукцию провоспалительных цитокинов, и других.

Литература

1. Самцов В.И. Рубцующий пемфигоид (доброкачественная пузырчатка слизистых оболочек, окулярный пемфикус) // Вестник дерматологии и венерологии, 1960, № 6, с. 6–13.
2. Голоусенко И.Ю. Совершенствование лечения больших буллезных и рубцующим пемфигоидом на основе изучения его патогенеза. Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 154 л.
3. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. — М.: Медицина, 1999. — Том 2, с. 229–233.
4. Белецкая Л.В., Данилова Т.А. Метод иммунофлюоресценции в иммунопатологии. — М.: Медицина, 1977.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕНИЕ МИКРОСПОРИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Ж.В. СТЕПАНОВА

Particular features of the clinical course and treatment of microsporia in the current conditions

ZH.V. STEPANOVA

ФГУ «ГНДЦ Росмедтехнологий», Москва

Представлены данные литературы и собственные наблюдения изменения клиники и течения микроспории, обусловленной *Microsporum canis*. Отмечается, что в последние годы имеет место хроническое течение микроспории, чаще стало регистрироваться поражение волосистой части головы у новорожденных. Клиническая картина микроспории изменяется при наличии кожного заболевания или другого микоза, при нерациональной терапии. Препаратом выбора для лечения больных микроспорией остается гризеофульвин.

Ключевые слова: микроспория, клиника, гризеофульвин.

The data of literature and proper observations in changes of clinical features and course of microsporia caused by *Microsporum canis* are presented. It is noted that last years the chronic clinical course of microsporia occurs, and the damage of scalp of newborns is registered more often. The clinical pattern of microsporia changes at presence of skin disease or other mycosis or at an unreasonable treatment. Griseofulvin remains the agent of choice in the treatment of patients with microsporia.

Key words: microsporia, clinical course, griseofulvin.

По распространенности микроспория занимает второе место после микоза стоп. Несмотря на то что в последние годы заболеваемость снижается, остаются регионы, где показатели на 100 000 населения выше, чем по Российской Федерации.

В последние 25 лет основным возбудителем микроспории в России является *Microsporum canis*. Случаи заболевания микроспорией, обусловленной *Microsporum ferrugineum*, регистрируются крайне редко, заражение происходит в других странах.

Клиника микроспории, вызванной *M. canis*, впервые в нашей стране была описана С. Борманом в 1907 г. Особенности клинической картины микроспории представлены в работах А.М. Ариевича, Л.Н. Машкиллейсона, П.Н. Кашкина, Ж.В. Степановой и ряда других авторов.

Для микроспории волосистой части головы, вызванной *M. canis*, характерным является образование одного или двух крупных очагов и нескольких более мелких очагов поражения с округлыми очертаниями с четкими границами, высоко обломанными волосами по всей поверхности, наслоением серовато-белых чешуек. Иногда в крупных очагах развиваются воспалительные явления вплоть до образования кериона Цельса, при этом могут возникнуть вторичные высыпания на коже. Наряду с классической картиной микроспории описаны атипичные формы:

трихофитоидная, когда все очаги мелкие, с незначительным шелушением, что более характерно для поверхностной трихофитии. Иногда очаги располагаются в краевых зонах, т. е. сходны с микроспорией, вызванной *M. ferrugineum*. На голове может быть несколько крупных очагов размером 4–5 см в диаметре. На гладкой коже очаги, как правило, мелкие, единичные или множественные, округлой или овальной формы, с возвышающимся гиперемизированным валиком, шелушением в центре, размером от 1 до 2 см в диаметре, могут сливаться.

Микроспорией преимущественно болеют дети в возрасте от 1 года до 18 лет. В литературе описаны единичные сообщения о развитии микроспории у новорожденных [1–4]. В этом возрасте редко поражается волосистая часть головы. В описываемых наблюдениях были представлены больные с очагами микроспории на голове. В последние годы стала чаще регистрироваться микроспория волосистой части головы у детей грудного возраста.

В микологическом отделении клинической больницы им. В.Г. Короленко за 5 лет (2001–2005) из 1 167 больных микроспорией было 20 детей в возрасте от 1 мес. до года, что составляет 1,7%. Тридцать лет назад микроспорию у детей грудного возраста выявляли в 0,2–0,3% случаев.

У детей в возрасте до 6 мес., клинические проявления микроспории на голове имеют некоторые особенности: очаги, как правило, единичные и крупные размером 4–5 см в диаметре, с широким отечным гиперемизированным валиком, незначительным ше-



Рис. 1. Микроспория головы у новорожденного

лушением в центре. В первые 2–3 нед. заболевания волосы могут быть не обломаны (рис. 1). В возрасте старше 6 мес. клиническая картина микроспории такая же, как у детей старшего возраста. По данным J. Alteras и соавт. [5], в Израиле у младенцев микроспория на голове протекает в виде себорейного дерматита или с острыми воспалительными явлениями по типу керион Цельса. M. Nigama и соавт. [6] отмечают, что у новорожденных очаги микроспории чаще бывают на лице, сопровождаются выраженной гиперемией, отечностью, пушковые волосы



Рис. 2. Микроспория головы у ребенка с икhtiозиформной эритродермией

обычно в процесс не вовлекаются. Очаги микроспории ошибочно принимают за стрептодермию или себорейды.

Для микроспории не характерно хроническое течение. Однако под нашим наблюдением находился ребенок, который заболел микроспорией волосистой части головы в возрасте 6 мес., неоднократно находился на стационарном лечении в больнице им. В.Г. Короленко, выписывался с отрицательными анализами на грибы, а через несколько месяцев наступал очередной рецидив заболевания. При обследовании у больной были выявлены иммунные и эндокринные нарушения. Последние годы ребенок наблюдался в Московском областном кожно-венерологическом диспансере. Излечение было достигнуто в возрасте 7 лет. При длительном течении у больной изменилась клиника заболевания: в период рецидивов очаги на голове были мелкие, с незначительным шелушением, они были сходны с поверхностной трихофитией, обусловленной антропофильными грибами.

Изменение клиники микроспории наблюдается при наличии у больного кожного заболевания или другого микоза. Так, у больной икhtiозиформной эритродермией в области темени определялся крупный очаг без четких границ, с шелушением. Диагноз был установлен на основании характерного свечения под люминесцентной лампой Вуда и обнаружения гриба микроскопически и культурально (рис. 2).

У больного хроническим генерализованным (гранулематозным) кандидозом очаги микроспории располагались на голове, лице, ушных раковинах, в них наблюдались выраженные воспалительные явления: гиперемия, инфильтрация, корки (рис. 3).

Клиническая картина микроспории изменяется также при нерациональном лечении. Так, у больного микроспорией с локализацией очага поражения на лице при использовании кортикостероидной ма-



Рис. 3. Микроспория головы и гладкой кожи у больного с хроническим генерализованным (гранулематозным) кандидозом



Рис. 4. Микроспория гладкой кожи на фоне применения кортикостероидной мази



Рис. 5. Микроспория головы на фоне неадекватного лечения



Рис. 6. Фолликулярно-узелковая форма микроспории

зи клиника стала напоминать микроспорию, обусловленную *M. ferrugineum* (крут в круте) (рис. 4).

У некоторых больных при нерациональном лечении присоединяется бактериальная флора, и по клинике заболевание может напоминать стрепто-стафилодермию (рис. 5).

Необычная клиническая картина микроспории наблюдалась при локализации очага в области лобка. Заболевание протекало в виде фолликулярно-узелковой формы, что более характерно для зооантропонозной трихофитии или микоза, обусловленного *Trichophyton rubrum* (рис. 6).

До настоящего времени препаратом выбора для лечения больных микроспорией волосистой части головы и гладкой кожи с поражением пушковых волос остается гризеофульвин. Отечественный гризеофульвин высокодисперсный, выпускается в таблетках по 125 мг, суточная доза для детей составляет 21–22 мг/кг массы тела, для взрослых — 12,5 мг/кг.

За рубежом гризеофульвин применяется в виде двух лекарственных форм: таблеток и суспензии для детей младшего возраста (таблетки микронизированные по 125, 250 и 500 мг и ультрамикронизированные по 250 и 500 мг). Гризеофульвин применяется с конца 50-х годов прошлого века за рубежом и с 1960 г. в нашей стране. За этот период установлено, что он обладает высоким профилем безопасности и доступен по стоимости. Продолжительность лечения микроспории гризеофульвином, по данным разных авторов, составляет от 4 до 8 нед. При наличии противопоказаний к препарату или резистентности к терапии применяется тербинафин, продолжительность лечения от 4 до 12 нед. Тербинафин назначают с учетом массы тела: взрослым и детям с массой тела более 40 кг по 250 мг, от 20 до 40 кг — 125 мг, до 20 кг — 62,5 мг в сутки 1 раз в день, ежедневно. Сведения о терапевтической эффективности и продолжительности лечения микроспории тербинафином разноречивы. По данным британской ассоциации дерматологов, канадского педиатрического общества, исследователей из Греции и др. [7–10], тербинафин, как и гризеофульвин, эффективен при микозах волосистой части головы, вызванных трихофитонами. Результаты исследований, проведенных при лечении больных микроспорией, свидетельствуют о том, что суточная доза тербинафина должна быть больше, а прием препарата продолжительнее (более 4 нед.). Результаты изучения применения тербинафина при лечении больных микроспорией, полученные отечественными исследователями, согласуются с сообщениями зарубежных авторов. Так, А.Д. Юцковский и соавт. [11] назначали тербинафин больным микроспорией в соответствии с инструкцией. Продолжительность лечения при поражении волосистой части головы составила 12–16 нед., при поражении гладкой кожи с вовлечением в процесс пушковых волос — 8–12 нед. Все наблюдавшиеся больные (49)

были излечены. И.В. Тимоховская и соавт. [12] при микроспории гладкой кожи тербинафин назначали в соответствии с инструкцией, а при поражении волосистой части головы суточную дозу увеличивали на 50%. Излечение было достигнуто у всех больных (32) в течение 4–13 нед., в среднем через 7 нед. Таким образом, увеличение дозы препарата позволяет получать излечение за более короткое время. Впервые увеличение суточной дозы тербинафина при лечении больных микроспорией волосистой части головы предложил Н.С. Потехаев в конце 90-х годов прошлого века [13].

Исследования по лечению больных микроспорией тербинафином должны быть продолжены и подлежат дальнейшему обсуждению.

Таким образом, проблема лечения больных микроспорией до настоящего времени остается актуальной, тем более что в последние 2 года наблюдаются случаи резистентности к терапии гризеофульвином, а сроки лечения тербинафином слишком велики.

Литература

1. Квитко Б.И. Микроспория волосистой части головы у ребенка 3-недельного возраста // Вестн. дерматол. и венерол. 1960; 8: 73.
2. Степанова Ж.В., Ливанова Н.К. Зооантропонозная микроспория у 10-дневной девочки // Вестн. дерматол. и венерол. 1971; 5: 84–85.
3. Степанова Ж.В., Климова И.Я., Шаповалова Ф.С. Зоонозная микроспория волосистой части головы у ребенка в возрасте 2 нед. // Вестн. дерматол. и венерол. 1986; 11: 56–57.
4. Costa Martins J., Frauhfurt E. Tinea faciei by *Microsporum canis* in a newborn: a case report. *Bras. Dermatologia*. 1990; 65; 1: 25–26.
5. Alteras I. Et al. Tinea capitis due to *Microsporum* in infants. *Mycopatologia*. 1984; 82: 89–91.
6. Heruma M., Kukita A. Tinea faciei caused by *M.canis* in a newborn. *Dermatologica*. 1988; 176; 3: 130–132.
7. Baudraz-Rossenot F, Monod M, Jaccoud S, Frenk E. Efficacy of terbinafine treatment of tinea capitis in children varies according to the dermatophyte species. *Br.J.Dermatol*. 1996; 135: 1011–12.
8. Bruckbauer HR, Hofman H. Systemic antifungal treatment of children with terbinafine. *Dermatology*. 1997; 195: 134–6.
9. Dragos V, Lunder M. Lack of efficacy of 6-week treatment with oral terbinafine for tinea capitis due to *Microsporum canis* in children. *Pediatr. Dermatol*. 1997; 14: 46–8.
10. Koumantaki-Mathiodaki E, Devliotou-Panagiotidou D, Rallis E, Athanassopoulou V, Koussidou-Eremondi T, Katsambas A, Frangoulis E. Is itraconazole the treatment of choice in *Microsporum canis* tinea capitis? *Drugs Exp Clin Res*. 2005; 31 Suppl: 11–5. Lins.
11. Юцковский А.Д., Морозенко Н.В., Кулагина Л.М. Оптимизация терапии микроспориоза // Успехи мед. микологии. 2005, М.; т. IV; 261–262.
12. Тимоховская И.В., Адаскевич В.П., Шафранская Т.В. Тербинафин в терапии микроспории волосистой части головы // Успехи мед. микологии. 2005, М.; т. IV: 256–257.
13. Потехаев Н.С., Курдина М.И., Потехаев Н.Н. Ламизил при микроспории // Вестн. дерматол. и венерол. 1997; 5: 69–70.

Поступила в редакцию 23.01.2008

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОНИХОМИКОЗ СТОП — ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Л.П. КОТРЕХОВА

Diabetes mellitus and foot ringworm — etiology, clinical course, treatment

L.P. KOTREKHOVA

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»;

Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, Санкт-Петербург

Представлены результаты обследования, наблюдения, терапии больных онихомикозом/микозом стоп и сахарным диабетом. Определены характерные особенности течения онихомикоза/микоза стоп у больных сахарным диабетом. Проведен анализ эффективности и безопасности антифунгальной терапии тербинафином онихомикоза у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: микозы кожи, онихомикоз, сахарный диабет, антифунгальная терапия, тербинафин.

The article presents the results of the examination, follow-up and therapy of patients suffering from foot ringworm/mycosis and diabetes. It also defines particular features of the clinical course of foot ringworm/mycosis in diabetes patients. The article describes an analysis of the efficacy and safety of the antifungal therapy of foot ringworm with Terbinafine in diabetes patients.

Key words: skin mycosis, foot ringworm, diabetes mellitus, antifungal therapy, Terbinafine.

Немногие дерматологи усомнятся в значимости влияния заболеваний эндокринной системы на развитие и характер течения микозов кожи. Среди всех эндокринных заболеваний наибольшее влияние на течение микозов кожи оказывает сахарный диабет [1]. Развитие метаболического синдрома у больных сахарным диабетом, изменение pH кожи, нейротрофические и микроциркуляторные расстройства, а также бактериальное и грибковое обсеменение кожи — все это приводит к высокой заболеваемости больных сахарным диабетом (СД) микозами кожи и ее придатков [2–5]. Пристальное внимание к изучению особенностей течения микозов кожи и ее придатков у больных СД связано, во-первых, с ростом заболеваемости СД во всем мире, а во-вторых, с тем, что именно микоз стоп и онихомикоз являются одной из причин развития диабетической стопы [6–9]. Это осложнение в свою очередь приводит к тяжелой инвалидности больных этой группы. Так, к 2010 г. ожидается увеличение числа больных СД до 240 млн, соответственно увеличится число больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) до 24 млн, а больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) — до 216 млн [10, 11]. Риск развития микоза и онихомикоза стоп у больных СД в 2,8 раза выше, чем в популяции людей с нормальной толерантностью к глюкозе. А. Gupta и соавт. установили, что одна треть из числа больных СД страдают онихомикозом стоп [12]. Показано, что микоз

и онихомикоз стоп могут способствовать возникновению серьезных осложнений СД и приводить к развитию диабетической стопы [7, 8].

В Германии было проведено два независимых исследования характера течения микозов кожи у больных СД. Установлена прямая корреляционная зависимость распространенности, тяжести течения микоза и онихомикоза стоп от наличия СД и уровня глюкозы в крови больных СД. Показано, что наряду с наиболее часто встречающимся возбудителем микоза стоп *Trichophyton rubrum* (69,2%) у больных СД и микозом стоп выделяются редкие возбудители, такие как черные грибы рода *Dematiaceae* ($n = 10$; 7,8%), *Phialophora europaea* ($n = 3$; 3,8%) [9].

Изучению возбудителей микоза стоп и онихомикоза у больных СД было посвящено несколько исследований, проведенных в России и за рубежом [6, 12, 13]. Однако остается не до конца ясным, как часто встречается изолированное недерматомицетное поражение ногтевых пластин, и какова роль дрожжей и плесеней в развитии онихомикозов у больных СД.

Несмотря на то, что за последнее десятилетие было проведено несколько клинических испытаний, посвященных изучению эффективности, безопасности и переносимости системных антифунгальных препаратов [13–16], на сегодняшний день не существует четкого положения, касающегося выбора метода лечения, продолжительности системной антифунгальной терапии онихомикозов у больных СД. Уделяется недостаточное внимание профилактическим мероприятиям, средствам личной гигиены, методикам ухода за пораженными ногтями и методам наружной терапии у больных СД. Все прове-

денные ранее клинические исследования касались оценки эффективности, безопасности и переносимости системных антимикотиков [6, 13, 15].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении этиологии, основных звеньев патогенеза, клинического течения микозов и ониомикоза стоп у больных СД, а также оценке эффективности и безопасности комплексной антифунгальной терапии ониомикозов у больных СД, включавшей назначение тербинафина (ламизила) (250 мг/сут в течение 12 нед.), проведение аппаратной обработки ногтевых пластин, нанесение антифунгальных препаратов местного действия; коррекцию факторов, способствующих развитию грибковой инфекции.

Материал и методы

Под наблюдением находились 184 больных микозом, ониомикозом стоп (стоп и кистей) и СД. Возраст больных колебался от 18 до 70 лет. У 57 пациентов (28 мужчин, 29 женщин) диагностирован ИЗСД, у 127 (56 мужчин, 71 женщина) — ИНЗСД.

Диагноз микоза, ониомикоза стоп (стоп и кистей) был установлен на основании клиники и результатов микроскопического и культурального исследований кожных чешуек и ногтевых пластин на пальцах стоп.

Все больные прошли обследование с целью выявления нейротрофических, микроциркуляторных нарушений в конечностях. Тяжесть нейротрофических нарушений определяли по шкале Young. Для этого оценивали порог вибрационной, тактильной, температурной, болевой чувствительности. Нарушения микроциркуляции в нижних конечностях исследовали при помощи прибора «Минимакс Допплер К». Также всем больным было проведено доплерографическое ультразвуковое исследование магистрального кровообращения в нижних конечностях на артериях *dorsalis pedis* и *tibialis posterior*.

Одной из задач нашего исследования было изучение эффективности, безопасности и переносимости применения тербинафина в терапии ониомикозов стоп у больных СД. Критериями включения больных в исследование являлись: возраст от 18 до 70 лет, наличие СД длительностью не менее 1 года, наличие ониомикоза стоп, вызванного дерматомицетами и подтвержденного микроскопическим и/или культуральными методами исследования. Критерии исключения: беременность; прием системных антифунгальных препаратов не позднее 6 мес. до начала лечения тербинафином; ониомикоз стоп, вызванный плесневыми микромицетами или грибами рода *Candida*; хронический вирусный гепатит; нарушение функции печени и почек.

Тербинафин (Ламизил®) в дозе 250 мг в сутки в течение 12 нед. принимали больные, у которых грибковое поражение ногтевых пластин на пальцах стоп и кожи стоп было вызвано дерматомицетами

или дерматомицетами в сочетании с дрожжеподобными или плесневыми грибами. Всем больным была проведена аппаратная обработка ногтевых пластин и назначен лак с аморолфином (1 раз в 7 дней).

В конце 4-, 8- и 12-й недели от начала приема ламизила было проведено биохимическое исследование крови. Определялись содержание аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и сахара в венозной крови.

Эффективность терапии оценивали в конце 6-го и 12-го месяцев от начала приема ламизила на основании результатов микроскопического и культурального исследований кожных чешуек и ногтевых пластин на пальцах стоп.

Результаты исследования

Изучение анамнеза заболевания показало, что средняя продолжительность заболевания ониомикозом у больных ИЗСД составила $7,4 \pm 3,3$ года, у больных ИНЗСД — $10,3 \pm 7,7$ года ($p < 0,01$). У 78% больных ИЗСД начало СД предшествовало развитию ониомикоза и микоза. Появление первых признаков микотического поражения кожи и ногтей больные ИЗСД отмечали через $3,2 \pm 0,3$ года от дебюта СД. В группе больных ИНЗСД микоз и ониомикоз стоп предшествовал развитию СД у 54% больных.

У всех 184 больных (57 больных ИЗСД и 127 больных ИНЗСД) наблюдались грибковое поражение кожи и ногтевых пластин на пальцах стоп. Поражение ногтевых пластин на пальцах кистей и стоп в сочетании с поражением кожи кистей и стоп отмечалось у 10 (18%) больных ИЗСД и 15 (12%) больных ИНЗСД. Распространенное поражение кожи туловища, крупных складок в сочетании с ониомикозом стоп и кистей было выявлено у 4 (7%) больных ИЗСД и 6 (9%) больных ИНЗСД. При всех вариантах ониомикоза было поражено от 3 до 20 ногтевых пластин.

Результаты лабораторного исследования показали, что основными возбудителями микозов кожи у больных СД в 89% случаев явились дерматомицеты, при этом в 21% дерматомицеты сочетались с *Candida spp.*, а в 9% случаев с плесневыми грибами. *Candida spp.* явилась причиной развития микозов в 11% случаев. Среди дерматомицетов доминировал *Trichophyton rubrum*. Его выделяли в 71% случаев, *T. mentagrophytes* — в 19%, *Epidermophyton floccosum* — в 10%. Ни одного случая изолированного поражения ногтевых пластин плесневыми грибами не установлено.

Нейротрофические нарушения разной степени тяжести выявлены у 31 (55%) больного ИЗСД и у 51 (40%) больного ИНЗСД. Микроциркуляторные нарушения в дистальных отделах нижних конечностей наблюдались соответственно у 34 (59%) и 65 (51%) больных, нарушения магистрального кровообращения в конечностях — соответственно у 4 (7%) и 42 (33%) больных. У всех больных с выявленными микроциркуляторными и нейротрофическими

ФУНГИЦИДНЫЙ



ЛАМИЗИЛ®

ТЕРБИНАФИН



**Ламизил:
признанный
стандарт лечения
ОНИХОМИКОЗОВ**



 **NOVARTIS**

Информация предназначена для специалистов. Полную информацию о препарате Ламизил Вы можете получить в ООО «Новartis Фарма»: 115035, г. Москва, ул. Садовническая 82, стр. 2;
Тел.: (7 495) 967 1270; факс (7 495) 967 1268; www.novartis.ru, www.gribka.net
или по бесплатному телефону горячей линии **8-800-2000-307**

нарушениями отмечался медленный рост ногтевых пластин. Скорость отрастания ногтевых пластин у больных СД в среднем составила $4,51 \pm 0,94$ мм за 6 мес. и была минимальной ($1,48 \pm 0,02$ мм) у больных с сочетанием нейротрофических расстройств и нарушением микроциркуляции.

Лечение тербинафином (ламизилом) в дозе 250 мг/сут продолжительностью 12 нед. получили 95 больных СД. К концу 12-й недели от начала лечения клиническое выздоровление наблюдали у 34% больных, микологическое — у 56%, полное — у 52%, к концу 24-й недели соответственно у 69, 81, 72% больных, к концу 48-й недели — у 75, 79, 72% больных. Медленный рост ногтевых пластин, на наш взгляд, объясняет причину отставания регресса клинических проявлений онихомикоза от результатов микологического выздоровления.

В течение всего периода приема тербинафина все больные отмечали хорошую переносимость препарата, только у 1 больного к концу 12-й недели от начала приема появилось изменение вкусовой чувствительности. Других нежелательных явлений не отмечалось.

Изучение содержания сахара в крови больных, принимающих пероральные противодиабетические препараты, представляло особый интерес, так как при приеме некоторых системных антимикотиков (производных азолов) и противодиабетических препаратов существует риск развития гипогликемии. В литературе не описано ни одного случая развития гипогликемии у больных, принимавших тербинафин и производные сульфаниламочевины. И в нашем исследовании ни у одного из 95 больных СД, в том числе 72 больных ИНЗСД, принимавших противодиабетические препараты — производные сульфаниламочевины, в период приема тербинафина (ламизила) развития гипогликемии не отмечено. Колебания содержания сахара в крови составили от 4,8 до 9,6 ммоль/л.

Обсуждение

Развитие инфекционных осложнений у больных СД является одной из наиболее часто возникающих и трудно решаемых проблем. Особенно это касается инфекций, вызывающих поражения стоп [17]. У больных СД стопы являются наиболее уязвимой анатомической областью, вследствие возникновения нейротрофических нарушений (расстройств нейросенсорной чувствительности). Следует отметить, что данные нарушения возникают уже к концу первого года после манифестации СД. Как правило, СД диагностируется значительно позже его дебюта, и к моменту постановки диагноза нейротрофические нарушения в стопах имеют место более чем у 90% больных СД. При этом у ряда больных, особенно пожилого и старческого возраста, на момент развития СД, согласно нашим исследованиям, уже имеется грибковое поражение стоп. В случае несвое-

временного выявления и лечения микотической инфекции у больных СД значительно возрастает риск развития диабетической стопы. Следует отметить, что клиническая картина поражения ногтей и кожи стоп у больных СД не отличается от таковой у больных с микотическим поражением стоп в общей популяции. Поэтому нет трудностей в постановке предварительного диагноза, который в дальнейшем должен подтверждаться микроскопическим и культуральным исследованием патологического материала (кожных чешуек и ногтей). По данным отдельных авторов, спектр возбудителей грибковой инфекции у больных СД не отличается от спектра возбудителей в обычной популяции больных микозами стоп [15, 18]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что дерматомицеты являются основными возбудителями микотического процесса у больных СД. Поэтому препаратом выбора для лечения грибковой инфекции у таких больных является тербинафин как препарат, обладающий наибольшей эффективностью по отношению к основным возбудителям микотической инфекции за счет своего фунгицидного действия [13]. Необходимо отметить, что при назначении тербинафина больным ИНЗСД нет риска развития гипогликемических состояний, так как он, в отличие от производных азолов, не взаимодействует с препаратами сульфаниламочевины. Поэтому применение тербинафина у больных СД и микозом стоп является безопасным.

Выводы

1. У больных СД основными возбудителями микозов и онихомикозов стоп (стоп и кистей) являются дерматомицеты.
2. Сочетание нейротрофических и микроциркуляторных нарушений у больных СД способствует медленному отрастанию ногтевых пластин, что является причиной медленной регрессии клинических проявлений онихомикозов.
3. Тербинафин (Ламизил®) в терапии онихомикозов у больных СД является высокоэффективным, безопасным и хорошо переносимым антифунгальным препаратом.

Литература

1. Корнишева В.Г. Микозы кожи и подкожной клетчатки, патогенез, клиника, лечение: Авторефер. дис. д-ра мед. наук. — С.-Пб., 1998. — 34 с.
2. Levy A. Epidemiology of onychomycosis in special-risk populations // J. Am. Podiatr Med. Assoc. 1997; — Vol. 87. — P. 546–550.
3. Herikkilä H., Stubb S. The prevalence of onychomycosis in Finland // B. J. Dermatol. — 1995 — Vol. 133. — P. 699–703.
4. Рукавишников В.М. Микозы стоп // М. — 1999. — 317 с.
5. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей // М. ГЭОТАР Медицина. — 1998. — 126 с.
6. Cribier B.J., Bakshi R. Terbinafin in treatment of onychomycosis: a review of its efficacy in high-risk populations and in patients with nondermatophyte infections // B. J. Dermatol. — 2004, 150: 414–420.

7. Yosipovitch G., Hodak E., Vardy P. et al. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications // *Diabetes Care*. — 1998. — Vol. 21. — P. 506 — 509.
8. Rich P. Special patient population: onychomycosis in the diabetic patient // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1996. — Vol. 35. — S10 — 12.
9. Eckhard M., Lenge A. et al. Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus — results of two independent investigations // *Int. J. Dermatol.* — 2002. — Vol 46 — P. 10 — 15.
10. World Health Organization. The World Health Report 1997. Conquering Suffering, Enriching Humanity // Geneva: World Health Organization. — 1997. — P. 47–50.
11. Dobson R. Number of UK diabetic patients set to double by 2010 // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 320. — P. 1029.
12. Gupta A.K., Konnikov N., Mac Donald P. et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey // *Br. J. Dermatol.* — 1998. — Vol. 139. — P. 546–550.
13. Беличков А.Н., Лешенко В.М., Лешенко Г.М. Лечение тербинафином (ламизилом) онихомикозов у больных сахарным диабетом // *Вестн. дерматол.* — 2001. — № 2. — С. 69–71.
14. Evans E., Sigurgeirsson B. Double blind, randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment toenail onychomycosis // *Br. Med.J.* — 1999. — Vol. 318. — P. 1031–1035.
15. Рукавишников В.М. Эпидемиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика микозов стоп // *Materia medica. Ежеквартальный бюллетень для врачей и фармацевтов. Российская медицинская ассоциация. М: ФАРГУС ПРИНТ.* — 1997. — Т. 2: 14. — С. 11–40.
16. Farkas B., Paul C. et al. Terbinafine (Lamisil®) treatment of toenail onychomycosis in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter trial // *Br. J. Dermatol.* — 2002. — Vol. 146. — P. 254–260.
17. Joseph W.S., Kosinski M.A. Prophylaxis in lower-extremity infectious diseases // *Clin. Podiatr. Surg.* — 1996. — Vol. 13(4) — P. 647–660.
18. Haneke E., Roseeuw D. The scope of onychomycosis: epidemiology and clinical features // *Int. J. Dermatol.* — 1999. — Vol 38 — Suppl. 2 — P. 7–12.

Поступила в редакцию 29.09.2008

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ *Neisseria gonorrhoeae*

Л.Г. ВОРОНИНА, Е.А. МИХАЙЛОВА, Е.К. КУЗНЕЦОВА, О.О. МИХАЙЛОВА, Ю.Ф. ШЕРМАН

Particular features of the clinical and microbial course of *Neisseria gonorrhoeae*-induced infection

L.G. VORONINA, YE.A. MIKHAILOVA, YE.K. KUZNETSOVA, O.O. MIKHAILOVA, YU.F. SHERMAN

ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия»

Изучены особенности микробиоценоза репродуктивной системы мужчин с различным течением гонококковой инфекции. Установлено, что у пациентов с локализованной гонококковой инфекцией исследуемый материал отличается низким уровнем микробной обсемененности (до 10 КОЕ/мл) и малым видовым разнообразием по сравнению с микробным пейзажем изучаемого биотопа у пациентов с гонококковой инфекцией с системными проявлениями. У последних наряду с высокой обсемененностью материала (10^4 – 10^5 КОЕ/мл) выявлено большое видовое разнообразие аэробной и облигатно-анаэробной составляющих микрофлоры уrogenитального тракта. Определены ассоцианты *Neisseria gonorrhoeae* при различном течении гонококковой инфекции.

Ключевые слова: микробиоценоз, гонококковая инфекция, уретра, анаэробные микроорганизмы, *Neisseria gonorrhoeae*.

Particular features of microbiocenosis in the genital system of men with different courses of gonococcal infection have been studied. According to the study results, the study material taken from patients with localized gonococcal infection is distinguished by a low level of microbial contamination (up to 10 CFU/ml) and poor species diversity vs. the microbial population in the biotope under examination in patients with gonococcal infection having systemic manifestations. In addition to a high contamination level in the material (10^4 – 10^5 CFU/ml), an extensive diversity of aerobic and obligate anaerobic species in the microflora of the urogenital tract was detected in the latter patients. *Neisseria gonorrhoeae* associates were detected for different courses of gonococcal infection.

Key words: microbiocenosis, gonococcal infection, urethra, anaerobic microorganisms, *Neisseria gonorrhoeae*.

Частым возбудителем инфекционных заболеваний мочеполового тракта мужчин является *Neisseria gonorrhoeae*, степень вирулентности которого служит одним из решающих факторов, оказывающих влияние на тяжесть и распространение воспаления [1]. Вместе с тем важную роль в развитии инфекции может играть состояние макроорганизма, в частности, уровень колонизационной резистентности его слизистых оболочек [2, 3]. Учитывая, что защита слизистых оболочек от патогена в значительной мере зависит от состава и свойств заселяющей их микрофлоры [4, 5], логично предположить реактивное изменение показателей микробного пейзажа в течение инфекционного процесса, связанное с наличием возбудителя. Взаимоотношения симбионтов с патогеном могут способствовать как элиминации, так и внедрению и последующей персистенции возбудителя. Анализ современных данных литературы свидетельствует о наличии подобной роли условно-патогенной микрофлоры в инфекционных процессах различной этиологии [6]. Однако до сих пор

недостаточно изучен характер ассоциативной микрофлоры при гонококковой инфекции. Нами было решено определить видовой состав бактериальной и грибковой составляющих микробиоценоза репродуктивной системы у здоровых мужчин и больных различными формами гонококковой инфекции, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

Обследование на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), проводилось в Оренбургском областном кожно-венерологическом диспансере. Лабораторная диагностика ИППП осуществлялась в соответствии со стандартами ведения больных с ИППП. Наличие микоплазм и уреоплазм определяли с помощью реакции прямой иммунофлюоресценции (ПИФ), посева на селективные питательные официальные среды, хламидий — методом ПИФ и полимеразной цепной реакции (ПЦР), трихомонад — микроскопическим и культуральным методами. Обследование на сифилис проводилось серологическим методом. У пациентов исключали наличие соматических и эндокринологических заболеваний, ВИЧ, гепатитов, а также хламидиоза, трихомониаза, сифилиса, мико- или уреоплазмоза и их соче-

тания. В исследование включали только пациентов с гонококковой моноинфекцией. Диагностику гонореи осуществляли в соответствии с приказом Минздрава РФ № 415 «Об утверждении протокола ведения больных «Гонококковая инфекция» от 20 августа 2003 г. [7]. Дифференцировку форм гонореи проводили по МКБ-10 на основании лабораторно-инструментальных исследований.

Сопутствующая гонококку микрофлора изучалась в отделяемом из уретры, для чего проводили секторный посев исследуемого материала на селективные питательные среды компании Becton Dickinson (США): Schaedler-агар с 5% бараньей кровью, канамицином и ванкомицином; TSA- и ТРУ-агары; anaerobic-агар; MRS-агар и LBS-агар. В последующем проводили идентификацию выделенных культур. Идентификацию бактерий до уровня рода и вида осуществляли общепринятыми методами. Для грибов рода *Candida* дополнительно проводили тесты на выявление ростовых трубок и хламидоспор. Биохимический профиль оценивали с помощью коммерческих тест-систем фирмы LACHEMA (Чехия): «ENTEROtest» (1 и 2), «STREPTOtest», «NEFERMtest», «STAPHYtest» и «ANAEROTest».

Обследовано 25 здоровых мужчин, 22 больных локализованной формой гонореи и 21 больной гонореей с системными проявлениями. Изолированные штаммы после идентификации были разделены для удобства сравнения на три категории: факультативно-аэробные бактерии, анаэробные бактерии и грибы.

Результаты

В отделяемом уретры 25 обследованных здоровых мужчин (группа А) в 98% случаев (рис. 1) были обнаружены коагулазоотрицательные стафилококки (КОС), которые были представлены видами: *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*. В то же время у больных локализованной формой гонореи (группа Б) КОС выделяли значительно реже — лишь в 30% случаев (представлены они были теми же видами).

Коагулазоположительные стафилококки (КПС) в исследуемом материале, взятом от пациентов этих двух групп, не обнаружены. У больных гонореей с системными проявлениями (группа В) стафилококки выделяли в 91,1% случаев, причем в 80,1% это были КОС (виды *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*), а в 11% — КПС, представленные видом *S. aureus*. В 5% случаев одновременно высевали как КОС, так и КПС от одного больного. Существенная доля среди микроорганизмов, выделенных от здоровых обследованных, принадлежала *Micrococcus spp.*, их высевали в 59,3% случаев. У пациентов групп Б и В *Micrococcus spp.* не выявлены. В группе А условно-патогенные стрептококки (*Str. agalactiae*, *Str. sanguis*) высевали в 31,7% случаев. Из условно-патогенных стрептококков в группе больных локализованной формой гонореи выделяли *Str. agalactiae* у 7,9% обследованных, а в группе больных с системными проявлениями гонореи — у 32%. Следует отметить появление в последней группе *Str. pyogenes*, которые

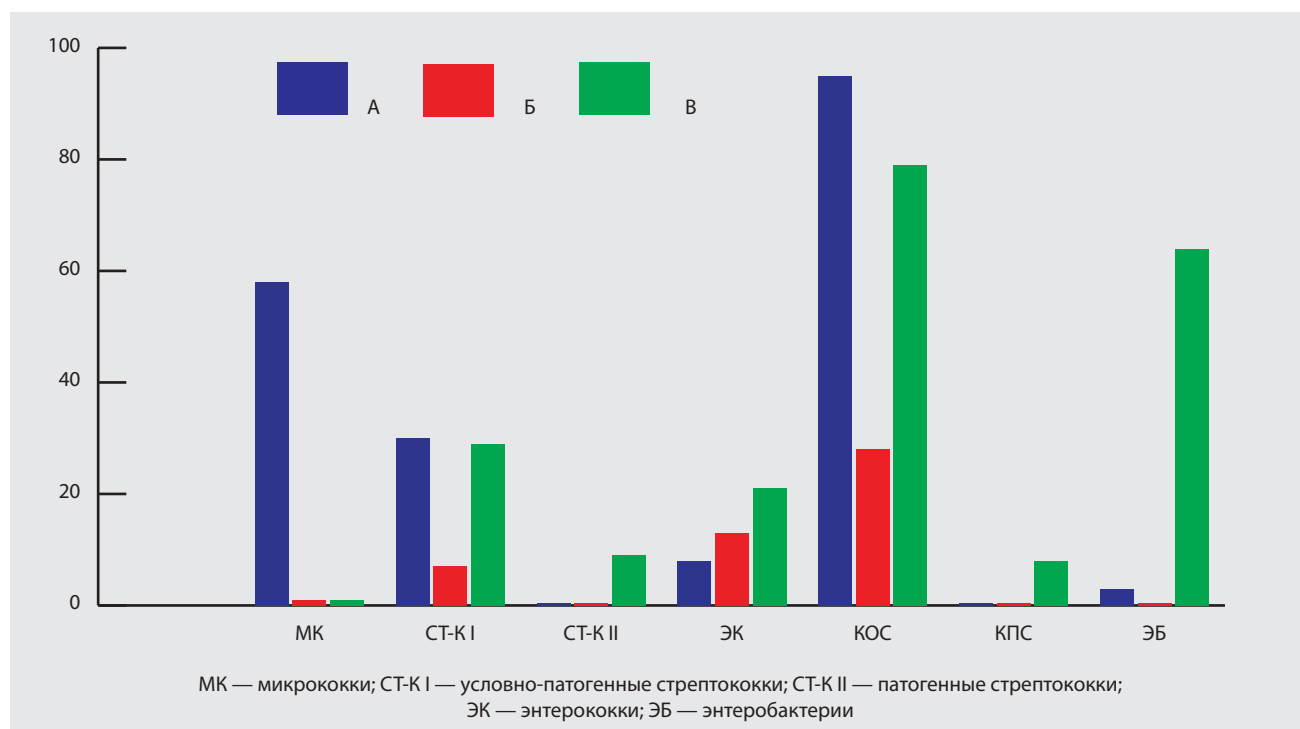


Рис. 1. Частота встречаемости факультативно-аэробных микроорганизмов различных групп в отделяемом из уретры здоровых мужчин (А), больных локализованной гонококковой инфекцией (Б) и гонореей с системными проявлениями (В)

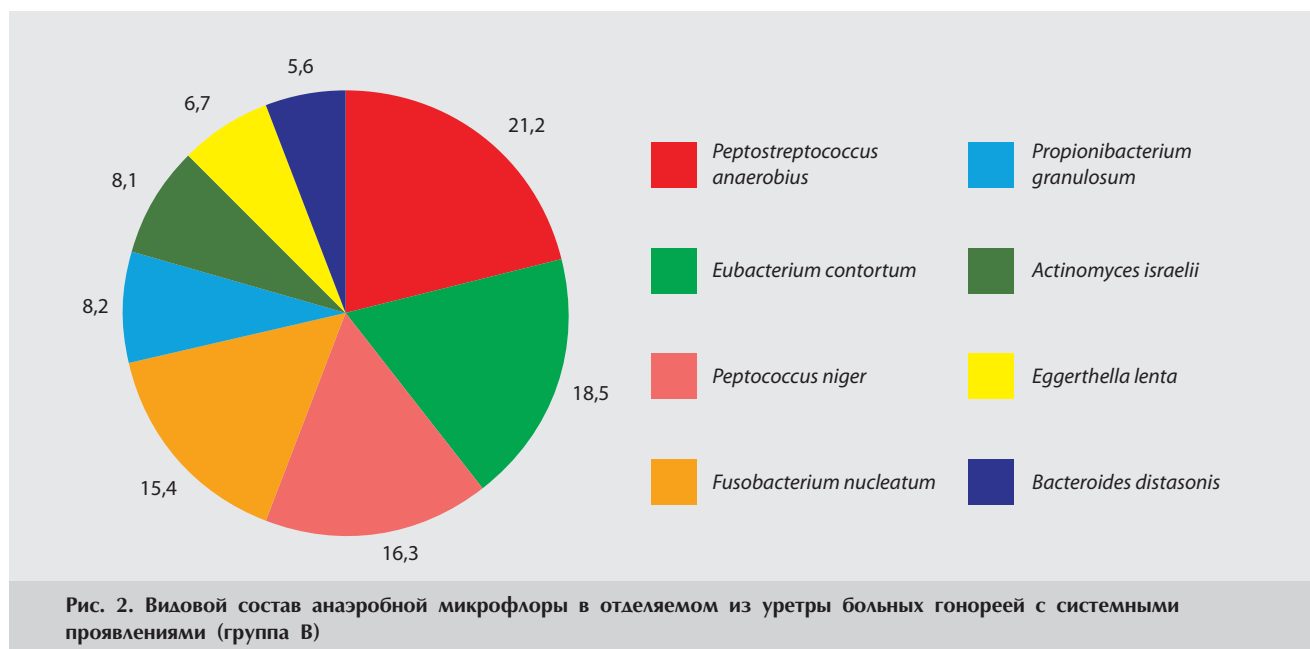
высеивали у 12,4% больных. У здоровых пациентов кроме перечисленных таксонов в 8,9% были выделены энтерококки (*E. faecium*, *E. faecalis*), в 4,7% — энтеробактерии (*E. coli*, *Citrobacter freundii*, *E. cloacae*). В группе Б энтерококки высеивали у 15% пациентов (*E. faecalis*), в то время как энтеробактерии в этой группе не были обнаружены. В составе микрофлоры урогенитального тракта обследуемых группы В энтерококки (*E. faecium*, *E. faecalis*) встречались у 22% обследованных, энтеробактерии — так же, как и у здоровых. Однако частота высеиваемости (66%) и видовое разнообразие энтеробактерий (*E. coli*, *E. cloacae*, *M. morgani*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*) у них существенно превышали данные показатели у здоровых мужчин.

Показатель микробной обсемененности (ПМО) стафилококками основными представителями урогенитального биоценоза здоровых мужчин составлял 10^3 КОЕ/мл. В материале больных локализованной формой гонореи ПМО стафилококками был ниже — 10^2 КОЕ/мл, а в группе больных с гонококковой инфекцией с системными проявлениями он был гораздо выше, чем в двух первых группах (10^5 КОЕ/мл). Уровень обсемененности бактериями по другим представителям составлял в группе А в среднем 10^2 КОЕ/мл. В группе Б происходило заметное снижение ПМО представителями всех таксонов. Наблюдались изменения микробной обсемененности материала, взятого от обследуемых группы В. Так, ПМО стафилококками резко увеличился до 10^5 КОЕ/мл, что значительно превышало уровень у здоровых пациентов. Отсутствовавшие у больных группы Б энтеробактерии появлялись у обследованных группы В в значительных количествах (ПМО достигало 10^4 КОЕ/мл). Стрепто- и энтерокок-

ки сохранялись в биоценозе этой группы, и количество их также увеличивалось — до 10^3 КОЕ/мл.

Такой представитель микрофлоры в группе А, как микрококк, отсутствовал в группах Б и В, т.е. он исчезал из биоценоза больных с различными формами гонореи. У обследованных группы А анаэробные и микроаэрофильные микроорганизмы высеивали в 16% случаев, группы Б — в 10%, а группы В — в 55,5% случаев. ПМО различались в разных группах. Так, ПМО анаэробами в группе здоровых был 10^2 КОЕ/мл, в группе Б он снизился и не превышал 10^1 КОЕ/мл, в то время как в группе В было отмечено повышение ПМО — 10^3 КОЕ/мл.

Анаэробный спектр биоценоза здоровых не отличался большим разнообразием. Основную группу у них составляли *Bacteroides distasonis*, выделенные у 39% обследованных, кроме того, у 28% обследованных имелись *Eggerthella lenta*, у 24% — *Fusobacterium nucleatum*, у 9% — *Peptostreptococcus anaerobius*. У больных локализованной формой гонореи также высеивались *B. distasonis*, причем их встречаемость не изменилась — 41,7%. Сохранялись у больных с локализованной формой гонореи и даже чаще выделялись, чем у здоровых, *F. nucleatum* (у 33,3% обследуемых против 24%). Исчезли из микробного сообщества *E. lenta*, *P. anaerobius*, но появились новые виды: у 16,7% пациентов этой группы были выделены *Propionibacterium granulosum*, у 8,3% — *Actinomyces israelii*. Наиболее выраженные изменения в анаэробной микрофлоре наблюдались в группе В. Кроме повышения ПМО бактериями, у этих пациентов значительно увеличилось видовое разнообразие микрофлоры исследуемого материала, а также изменилось процентное распределение микроорганизмов (рис. 2).



Так, *B. distasonis*, имевшие наибольшее представительство (39%) в анаэробной микрофлоре мужчин групп А и Б, в группе В стали встречаться значительно реже: лишь в 5,6% случаев. *E. lenta*, в исследуемом материале пациентов группы В, имеет небольшую долю (6,7%) высеваемости. Частота встречаемости *F. nucleatum* снижается у больных гонококковой инфекцией с системными проявлениями до 15,4%. Показатели высеваемости *A. israelii*, встречавшихся в группе Б, в этой группе не изменялись и составляли в среднем 8,1% случаев. *P. granulosum* выделяли также от пациентов группы В, однако высеваемость их снижалась почти в 2 раза (8,2% против 16,7%).

Наибольшего внимания заслуживают микроорганизмы, впервые изолированные из исследуемого материала пациентов группы В. К ним относятся *Eubacterium contortum* и *Peptococcus niger*. От этой же группы пациентов вновь высевались *P. anaerobius*, именно для них отмечена наибольшая частота встречаемости — 21,2%. *E. contortum* высеивали у 18,5% пациентов. Большая доля (16,3%) в исследуемом микробиоценозе обследованных группы В принадлежит *P. niger*. Характерным являлось наличие нескольких анаэробных микроорганизмов в исследуемом материале от одного больного. Дрожжевые грибы рода *Candida* были выявлены у 8% обследованных здоровых мужчин. У больных локализованной гонореей грибы рода *Candida* высеивали ненамного чаще — в 8,3% случаев. У больных мужчин с системными проявлениями гонореи частота высеваемости грибов рода *Candida* резко возросла и составила 77% от числа обследованных. Это намного больше, чем в первых двух группах. ПМО грибами рода *Candida* у здоровых был равен 10^1 КОЕ/мл. Несколько выше он был у пациентов группы Б (10^2 КОЕ/мл) и наиболее высоким — 10^3 КОЕ/мл у мужчин группы В.

Обсуждение

Микрофлора репродуктивного тракта здоровых мужчин и больных гонококковой инфекцией имеет существенные количественные и качественные различия. Обнаруженное нами доминирование в биоценозе уретры здоровых мужчин грамположительной кокковой флоры с низким уровнем вирулентного и персистентного потенциала подтверждается данными других исследований. Различия в исследуемых биоценозах больных локализованной гонореей выражены в увеличении частоты высеваемости облигатно-анаэробных микроорганизмов, бактерий и уменьшении видового разнообразия высеиваемой микрофлоры по сравнению со здоровыми, что, возможно, связано с максимальным проявлением вирулентного потенциала специфического возбудителя в начальной стадии инфекционного процесса [8]. Микрофлора уретры мужчин,

имевших системные проявления гонококковой инфекции, характеризовалась видовым разнообразием (в том числе облигатно-анаэробного звена), повышением уровня бактерий и степени высеваемости *Candida*. Одной из причин селекции высеиваемых штаммов мог послужить ятрогенный фактор — нерациональная или неквалифицированная антибиотикотерапия [9–11]. Следует отметить, что наличие в микробиоценозе микроорганизмов-ассоциантов, выступающих в роли синергистов, может усиливать колонизацию слизистой оболочки патогенными нейссериями и способствовать их персистенции. В этом плане представляют интерес дрожжевые грибы, которые, как известно [12, 13], могут повышать персистентные свойства энтеробактерий, деградировать белки — бактериоцины нормальной микрофлоры, иммуноглобулины слизистых, создавая предпосылки к развитию гонококковой инфекции. Симбиотическая связь между патогеном и микробом-синергистом может затруднять лечение и способствовать формированию постгонорейного негонококкового уретрита даже после элиминации патогена. Наличие связи между клиническими и бактериологическими показателями при гонококковой инфекции может послужить основой для разработки диагностических и прогностических микробиологических критериев течения болезни с целью проведения своевременной рациональной терапии для предотвращения рецидивов и осложнений.

Выводы

Установлена зависимость между видовым разнообразием, частотой и степенью высеваемости микроорганизмов различных видов и характером течения гонококковой инфекции.

Из отделяемого уретры здоровых и больных мужчин высеивались аэробные и анаэробные бактерии, а также грибы рода *Candida*. Средний ПМО материала здоровых был умеренным, однако превышал таковой у больных локализованной формой гонореи и был значительно ниже уровня обсемененности у больных гонококковой инфекцией с системными проявлениями.

Основными микроорганизмами, высеиваемыми от здоровых мужчин, были грамположительные кокки. У больных локализованной гонококковой инфекцией уменьшалось количество высеиваемых видов микроорганизмов, а микрококки и энтеробактерии совсем исчезали из микробного пейзажа. Урогенитальная микрофлора больных осложненной гонококковой инфекцией отличалась большим видовым разнообразием, появлением КПС, пиогенных стрептококков и увеличением частоты выделения анаэробов, энтеробактерий и дрожжевых грибов рода *Candida*.

Литература

1. Кубанова А.А. Эффективность цефтриаксона (роцефина) при лечении неосложненной гонореи / А.А. Кубанова, М.М. Васильев, В.И. Кисина // Вестн. дерматол. и венерол., 2001. — № 1. — С. 65–67.
2. Бухарин О.В. Межбактериальные взаимодействия / О.В. Бухарин, Б.Я. Усвятцов, Л.М. Хуснутдинова // Журн. микробиол., 2003. — № 43. — С. 3–8.
3. Черкасов С.В. Бактериальные механизмы колонизационной резистентности репродуктивного тракта женщин / С.В. Черкасов // Журн. микробиол., 2006. — № 4. — С. 100–105.
4. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б.А. Шендеров // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1998. — № 1. — С. 61–65.
5. The antimicrobial defense mechanism of the female urethra: a reassessment / С.М. Kunin [et al.] // J. Urol. — 2002. — V. 168, № 2. — P. 413–419.
6. Миллер Г.Г. Биологическое значение ассоциаций микроорганизмов / Г.Г. Миллер // Вестник РАМН, 2000. — № 1. — С. 45–51.
7. Приказ МЗ РФ № 415 «Об утверждении протокола ведения больных «Гонokokковая инфекция» от 20 августа 2003 года, Москва.
8. Бондаренко, В.М. Этапы развития инфекционного процесса и двойственная роль нормальной микрофлоры / В.М. Бондаренко, В.Г. Петровская // Вестник РАМН, 1997. — № 3. — С. 7–10.
9. Clinical and microbiological features of persistent or recurrent nongonococcal urethritis in men / E.S. Wong [et al.] // J. Infect. — 1988. — Vol. 158(5). — P. 1098–1101.
10. Зиганшин О.Р. Механизмы антимикробной резистентности репродуктивных органов мужчин / О.Р. Зиганшин, И.И. Долгушин. — Челябинск: Изд-во «Челябинская Государственная медицинская академия», 2001. — 188 с.
11. Fetners K. Is bacterial vaginosis a sexually transmitted infection / K. Fetners // J. Sex. Transm. Infect. — 2001. — V. 77, № 5. — P. 390.
12. Реброва Р.Н. Грибы рода *Candida* при бактериальных инфекциях / Р.Н. Реброва. — М.: Медицина, 1979. — 123 с.
13. Конев С.В. Межмикробные контакты как причина перехода микроорганизмов от логарифмической к стационарной фазе развития / С.В. Конев, Ж.В. Прокопова // Биофизика, 1973. — № 2. — С. 324–327.

Поступила в редакцию 23.06.2008

ВЛИЯНИЕ ИНЪЕКЦИЙ СТАБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СОСТОЯНИЕ КОЖИ ГУБ

Е.И. ГУБАНОВА, А.А. ШАРОВА, Н.Г. ЛАПАТИНА

The influence of stabilized hyaluronic acid injections on lip skin condition

E.I. GUBANOVA, A.A. SHAROVA, N.G. LAPATINA

Клиника превентивной медицины «Валлекс М», Москва

Статья посвящена клинко-инструментальной оценке результатов применения препарата на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения (NASHA) для контурной пластики губ в ходе 6-месячного наблюдения за пациентами. Анализ показателей вязко-эластических свойств кожи, оцениваемых с помощью баллистометрии, корнеометрии, вапометрии и SkinChip, проводился в сравнении с показателями контрольной группы. В статье представлены данные опроса женщин об их предпочтениях, основных мотивациях к эстетической процедуре введения геля гиалуроновой кислоты в губы, а также степени удовлетворенности результатом процедуры врачом и пациентом. Полученные положительные изменения клинических показателей подтверждены данными инструментального обследования, свидетельствующими об улучшении биомеханических свойств губ, главным образом их эластичности.

Ключевые слова: губы, эластичность, увлажненность, инъекции гиалуроновой кислоты, биомеханические параметры губ, корнеометрия, вапометрия, баллистометрия, SkinChip.

The paper is devoted to validation of clinical instrumental results of application of preparation on the basis of NASHA (non stabilized non animal source hyaluronic acid) for lip contour plastic during patient 6-month follow-up. The parameters of viscoelastic properties of skin measured with ballistometry, corneometry, vapometry, and SkinChip were analyzed in compare with control group. The inquiry data of women concerning their preferences, main reasonings for aesthetical procedure of hyaluronic acid gel introduction into lips and also the degree of satisfaction of physician and patient with procedure result are presented in the paper. The obtained positive changes in clinical parameters are confirmed by the data about instrumental examination indicating the improvement of biomechanical properties of lips mainly of their elasticity.

Key words: Lips, elasticity, moisture, hyaluronic acid injections, biomechanical parameters of lips, corneometry, vapometry, ballistometry, SkinChip.

В эстетической медицине принято, что эффективность той или иной процедуры подтверждается фотографиями пациентов до и после ее проведения. Однако возможности современной фототехники и компьютерной графики заставляют порой сомневаться в их беспристрастности. Поэтому любые исследования, позволяющие объективно оценить параметры, отражающие состояние кожи, имеют большую ценность. Согласно некоторым исследованиям, введение гиалуроновой кислоты в кожу дает возможность получить не только эстетический результат, но и качественно повлиять на её физические и морфофункциональные характеристики [3]. Современные инструментальные исследования позволяют не только создать представление о биомеханических свойствах и параметрах кожи конкретного пациента, но и проанализировать ее качественные изменения после проведенной процедуры.

Нами было изучено влияние введения геля на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения NASHA (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid, Restylane, Q-Med, Швеция) на биомеханические свойства кожи губ. Это пи-

лотное исследование проводилось с мая по ноябрь 2007 г. на базе клиники превентивной медицины «Валлекс Мед». Все участники подписали протокол информированного согласия, составленный в соответствии с принципами GCP (Надлежащая Клиническая Практика) и Хельсинкской декларации по правам человека и одобренный местным этическим комитетом и советом по этике общества эстетической медицины.

Цель исследования: оценить эффективность применения препаратов стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения (NASHA) для коррекции объема и возрастных изменений губ.

Характеристика групп пациенток

В исследование были включены 29 женщин-добровольцев (группа NASHA). Средний возраст пациенток составлял $41,55 \pm 13,36$ года. Контрольная группа включала 20 женщин такой же возрастной категории (средний возраст $42,65 \pm 10,67$ лет). Всем пациенткам группы NASHA была проведена процедура инъекционной контурной пластики губ с использованием препарата NASHA. По собственному желанию из исследования выбыли 2 пациентки группы NASHA после первого визита.

Критерии включения:

женщины от 25 до 50 лет, желающие увеличить объем и/или подчеркнуть контур губ.

Критерии исключения:

- гиперчувствительность к гиалуроновой кислоте;
- отягощенный аллергоанамнез;
- аутоиммунные заболевания;
- прием иммунодепрессантов, глюкокортикоидов, ретиноидов;
- склонность к образованию гипертрофических и келоидных рубцов;
- наличие перманентных филлеров в области губ, применение любых других инъекционных и прочих косметических манипуляций в периоральной области в последние 6 мес., предшествовавших исследованию.

Дизайн исследования

Препарат вводился по контуру и непосредственно в губы в количестве от 0,5 до 1,5 мл. Среднее количество введенного препарата составило 1,1 мл NASHA на одну пациентку. Все пациентки проходили клинико-инструментальное обследование до введения препарата, а также через 2 нед., 2 мес., 4 мес. и 6 мес. после процедуры.

Методы исследования

Во время каждого визита проводилась визуальная оценка результатов проведенной процедуры независимым врачом-экспертом (по шкале GAIS), фотографирование, инструментальная диагностика, а также самооценка состояния губ самими пациентками.

Клиническая оценка. До введения NASHA и во время всех последующих визитов врач оценивал состояние красной каймы губ по выраженности сухости, шелушения, морщинистости/складчатости губ. Каждый из указанных признаков выражался в баллах от 0 до 4 в зависимости от его интенсивности. Выраженность морфологических элементов: колонн филтрума, арки Купидона, латеральной части верхней губы, четкость контура (белый валик) оценивалась также в баллах от 1 до 3.

Самооценка пациенток. До проведения процедуры самооценка проводилась пациентками по десятибалльной шкале по следующим показателям: толщина верхней и нижней губы, яркость окраски губ, четкость контура, приподнятость уголков губ, наличие вертикальных морщин вокруг рта. Кроме того, пациентки отвечали на вопросы анкеты об их ожиданиях от процедуры, а после ее проведения оценивали состояние губ в целом (также по десятибалльной шкале). Общая удовлетворенность проведенной процедурой оценивалась женщинами по шкале GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale):

-1 балл: состояние хуже, чем до проведения процедуры.

0 баллов: без изменений.

1 балл: улучшение незначительное, желательна дополнительная коррекция.

2 балла: удовлетворенность результатом, но хочется немного улучшить.

3 балла: полная удовлетворенность результатом.

Фотографии пациенток до введения NASHA и в динамике делались на фотоаппарате NIKON, зафиксированном на столе, в стандартном положении фотографируемого при заданном расстоянии и освещенности.

Инструментальное обследование. Все измерения проводились в центральной части красной каймы нижней губы. Во время каждого визита (D0, W2, M2, M4, M6) пациенткам как группы NASHA, так и группы контроля проводилось следующее инструментальное обследование:

- баллистометрия,
- вапометрия,
- корнеометрия,
- SkinChip.

Баллистометрия применяется для оценки вязкоэластических свойств кожи и проводится с помощью аппарата Dia-Stron Torsional Ballistometer BLS 780, совмещенного с PC. Баллистометр — своеобразный маятник, который ударяет с неизменной высоты по поверхности кожи. Встроенный датчик фиксирует ответные колебания кожи и выстраивает график этих колебаний на экране компьютера. Анализ параметров полученной кривой позволяет оценить степень деформации кожи и ее эластичность. К основным показателям баллистометрии относят ALPHA и AREA.

Показатель Альфа (ALPHA) отражает степень снижения двух эффективных отскоков шарика маятника от кожи. Когда он увеличивается, это означает, что колебания кожи в ответ на удар шарика быстро угасают, т. е. эластичность кожи снижается, а вязкость повышается.

Площадь под кривой (AREA): площадь под выстроенной на графике кривой, которая соответствует затуханию колебаний кожи и уменьшению высоты отскоков шарика. Для молодой упругой кожи характерно множество высоких отскоков, поэтому и AREA в этом случае будет большой. Соответственно с возрастом этот показатель уменьшается.

Вапометрия. Данная методика позволяет определить трансэпидермальную потерю влаги (Transepidermal Water Loss, TEWL). Оценка TEWL проводится с помощью беспроводного аппарата Vaporometer SWL4001, Delfin. TEWL измеряется в г/м²/ч.

Корнеометрия позволяет оценить сухость поверхности кожи. Она осуществлялась с помощью диагностического комбайна Монадерм (Mon-

aderm Combined unit CM825®/SM815®/CT580®, Courage+Khazaka, Elrctronic GmbH, Koln R.F.A.). В работе этого прибора используется принцип конденсаторной емкости, так как диэлектрические свойства кожи меняются в зависимости от количества влаги, содержащейся в роговом слое. Значения корнеометра произвольны. На основании ранее проведенных многочисленных исследований мы определили следующую шкалу, отражающую степень увлажненности кожи:

- ниже 30 — очень сухая кожа;
- от 30 до 40 — сухая кожа;
- от 40 до 60 — кожа средней увлажненности;
- выше 60 — очень увлажненная кожа.

SkinChip — это электронный прибор, измеряющий с помощью контактного датчика, состоящего из множества микросенсоров, диэлектрическую проводимость кожи (так же, как и корнеометр). Каждый микросенсор прибора передает информацию на компьютер, где она трансформируется в оттенки серого. В целом они образуют изображение, отражающее текстуру кожи и уровень ее увлажненности. Чем темнее изображение, тем влажность кожи выше. Гидратация кожи оценивается с помощью статистического анализа уровня яркости (уровня серого) в интересующем участке.

В каждый визит все инструментальные измерения проводились пациенткам трижды, в дальнейшем анализе использовалось среднее арифметическое трех измерений каждого из параметров.

Статистическая обработка данных. Для статистической обработки данных использовалась компьютерная статистическая программа SPSS. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$). Достоверность динамики измеряемых параметров оценивалась с использованием Tukey Test. Достоверность разницы между группами определялась по тесту для независимых выборок *t*-test или Манна-Уитни (для ненормального распределения). Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Самооценка и клиническая оценка

Результаты анкетирования демонстрируют, что основными ожиданиями пациенток перед процедурой контурной пластики было увеличение объема — 17 (58,6%) пациенток и изменение формы верхней губы — 9 (31%), подчеркивание контура верхней — 19 (68,5%) и нижней губы — 14 (48,2%). Кроме того, они хотели устранить морщины над верхней губой — 12 (41,3%) пациенток, приподнять уголки губ — 13 (44,8%). При анализе анкет с учетом возраста пациенток было отмечено, что пожелания женщин старшего возраста и молодых существенно различались. Молодые пациентки чаще, чем женщины старшего возраста, хотели наполнить губы, изменить их форму с акцентом на увеличение объема верхней губы. В то же время в подгруппе жен-

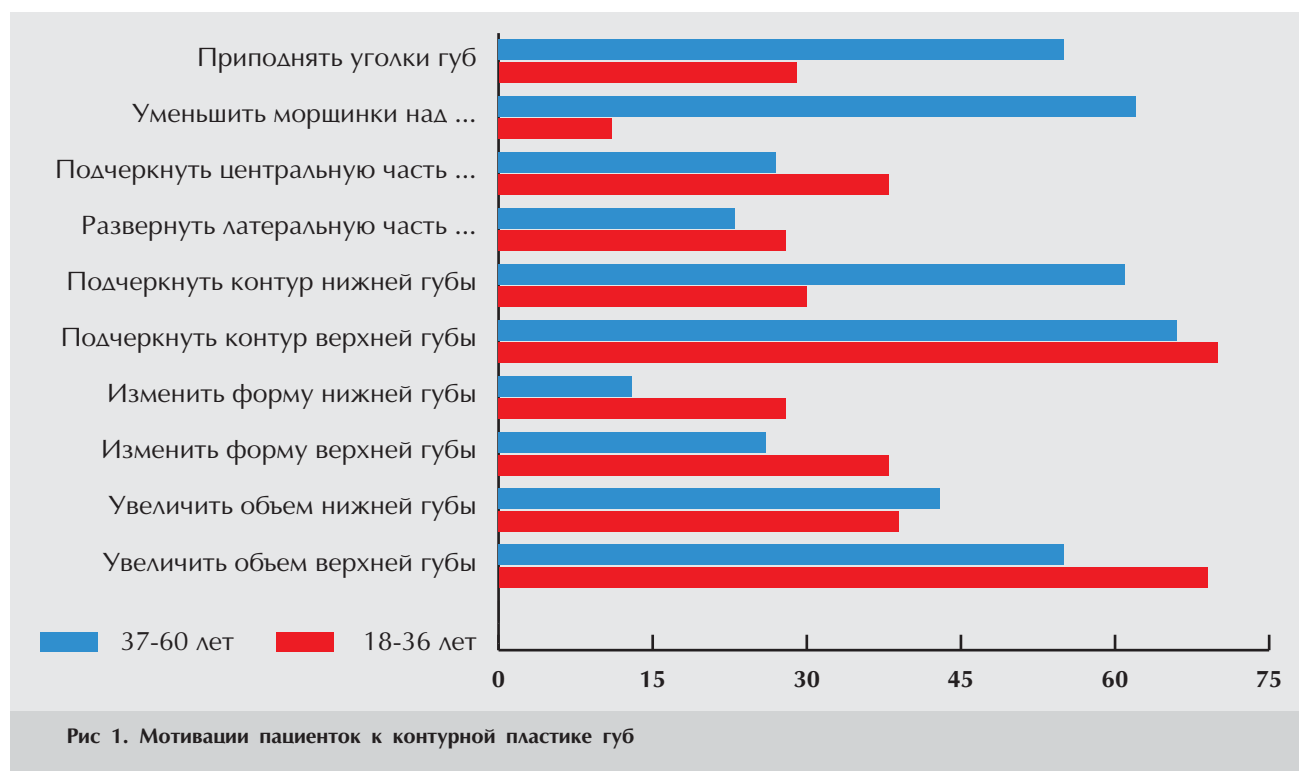


Рис 1. Мотивации пациенток к контурной пластике губ

щин в возрасте старше 35 лет основными предпочтениями являлись устранение возрастных изменений, «омоложение» внешнего вида губ: подчеркивание контура, устранение морщин над верхней губой и приподнятия уголков рта (рис. 1).

Повторные анкетирования на протяжении дальнейшего наблюдения показали, что большинство пожеланий пациенток было удовлетворено, хотя средний балл по каждому оцениваемому параметру постепенно снижался от максимального на 2-й неделе после введения NASHA до почти исходного уровня к 6-му месяцу наблюдения. В целом общая удовлетворенность процедурой (по трехбалльной системе GAIS) составила на 2-й неделе 2,7 балла, постепенно снизившись до 2,2 балла к 6-му месяцу (разница между показателями 2-й недели и 6-го месяца статистически достоверна, $p < 0,05$). Согласно проведенному на 6-м месяце итоговому опросу 78% пациенток хотели бы повторить процедуру.

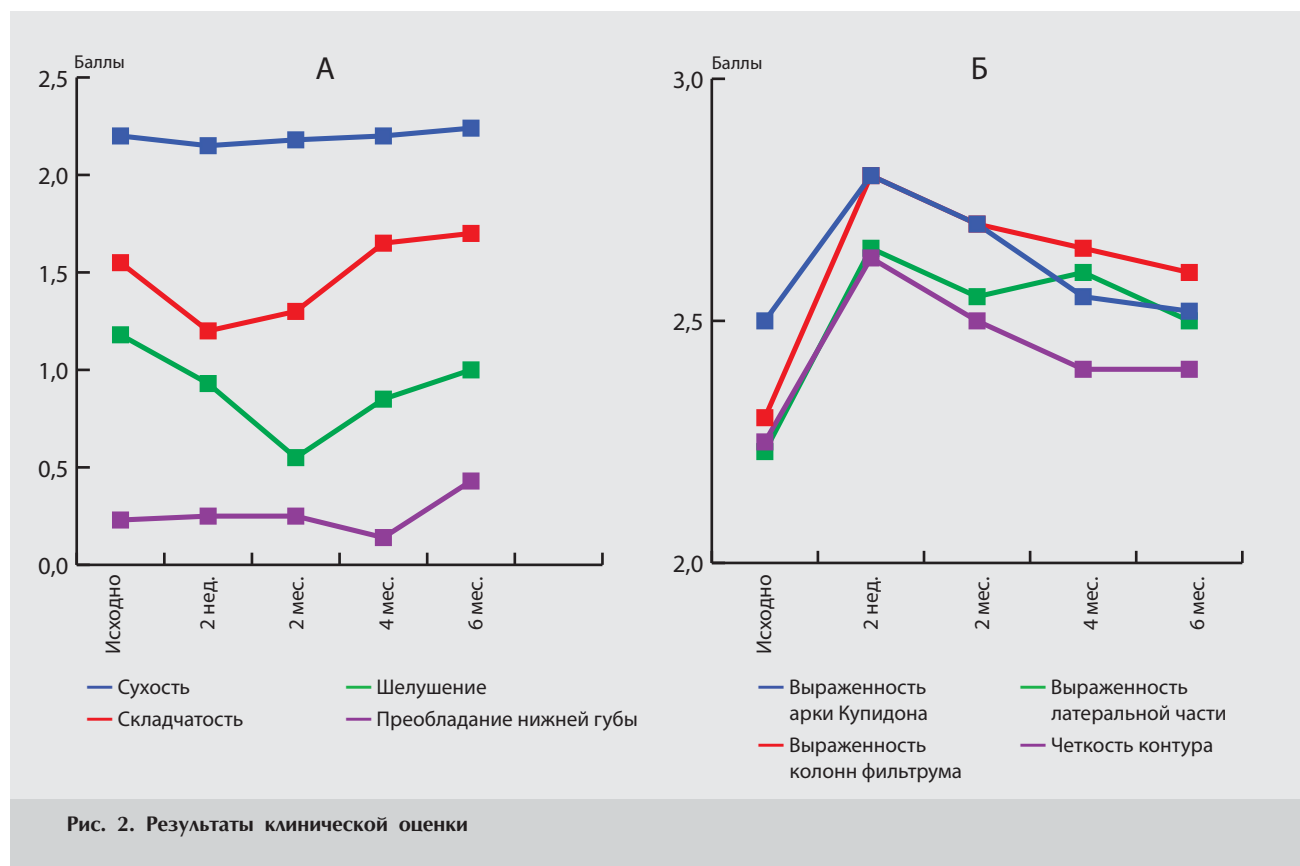
Уровень удовлетворенности пациенток состоянием своих губ (по десятибалльной оценочной шкале) имел максимальные значения спустя 2 нед. (в среднем $8,04 \pm 1,0$ балла). В дальнейшем он имел тенденцию к постепенному снижению, однако оставался достоверно более высоким (в среднем $7,07 \pm 1,57$ балла), чем до введения NASHA (в среднем $5,25 \pm 1,51$ балла); ($p < 0,005$).

Клиническая оценка результатов проведенной процедуры показала, что исходно по всем оцениваемым показателям (сухость, шелушение, складчатость) достоверной разницы между контрольной группой и группой NASHA не было. Максимальный эффект от введения филлера наблюдался в период от 2-й недели до 4-го мес. наблюдения. К 6-му месяцу состояние губ постепенно возвращалось к исходному (рис. 2а). Клинические параметры, отражающие внешний вид губ (выраженность колонн фильтрума, арки Купидона, латеральной части верхней губы, четкость контура), также достигали максимума на 2-й неделе после процедуры, постепенно снижаясь на протяжении всего периода наблюдения (рис. 2б).

Анализ фотографий пациенток показал, что у большинства из них эстетический результат сохранялся даже спустя 6 мес. после процедуры. Фотографии до введения NASHA и спустя 2 и 6 месяцев представлены на рис. 3.

Инструментальное обследование

При инструментальном обследовании женщин до введения геля NASHA было установлено, что в основной и контрольной группах все показатели, кроме степени увлажненности кожи, измерявшейся с помощью корнеометрии, статистически не различались (таблица 1).



Баллистометрия

При оценке динамики показателей вязкоэластических свойств кожи в группе NASHA установлено, что показатель эластичности ALPHA по сравнению с исходным значением снизился ко 2-му месяцу после введения препарата и оставался достоверно ниже на протяжении всего периода исследования (рис. 4а). Показатель AREA, наоборот, повысился, оставаясь достоверно выше исходного со 2-го по 6-й месяц после процедуры (рис. 5а). Хотя в контрольной группе динамика показателей и имела сходную тенденцию, однако разница между ними не достигала статистической значимости.

Сравнение основной и контрольной групп выявило значимые различия показателей ALPHA и AREA на 2-м ($p = 0,004$ и $p = 0,01$ соответственно) и 4-м ($p = 0,042$ и $p = 0,01$ соответственно) месяце, но к 6-му месяцу они вновь достоверно не различались ($p > 0,05$ для обоих показателей); (рис. 4б, 5б).

Корнео- и вапометрия

Введение NASHA привело к увеличению увлажненности кожи и снижению трансэпидермальной потери влаги ко 2-му месяцу исследования. Во время последнего визита указанные параметры вернулись к исходным значениям (рис. 6). Сравнение с группой контроля показало, что TEWL не только значимо отличалась через 2 мес. ($p = 0,007$), но и оставалась до-

стоверно ниже в группе NASHA даже на 6-м месяце наблюдения ($p < 0,001$). По показателям корнеометрии группы не сравнивались между собой, так как исходно имели статистически значимую разницу.

SkinChip

Обследование с помощью SkinChip, также как и корнеометрия, выявило увеличение увлажненности губ после процедуры, которая нарастала в течение 6 мес., причем значения 6-го месяца достоверно отличались от показателей на 2-м месяце наблюдения (рис. 7).

Обсуждение

Рейтинг популярности контурной пластики различными наполнителями в течение последних 10 лет продолжает расти, причем самыми безопасными и удобными в применении во всем мире признаны филлеры на основе гиалуроновой кислоты. Несмотря на относительно небольшой срок клинического эффекта (в среднем от 6 до 12 мес.), они позволяют получать прекрасные эстетические результаты с высокой степенью удовлетворенности пациенток. Высокий профиль безопасности, легкость применения и малоинвазивность процедуры обеспечили их бесспорное лидерство среди всех остальных наполнителей.

Пациентка К., 50 лет



Пациентка С., 32 года



Исходно

Через 2 мес.

Через 6 мес.

Рис. 3. Фотографии пациенток

Таблица 1

Характеристика исходных инструментальных показателей в двух группах

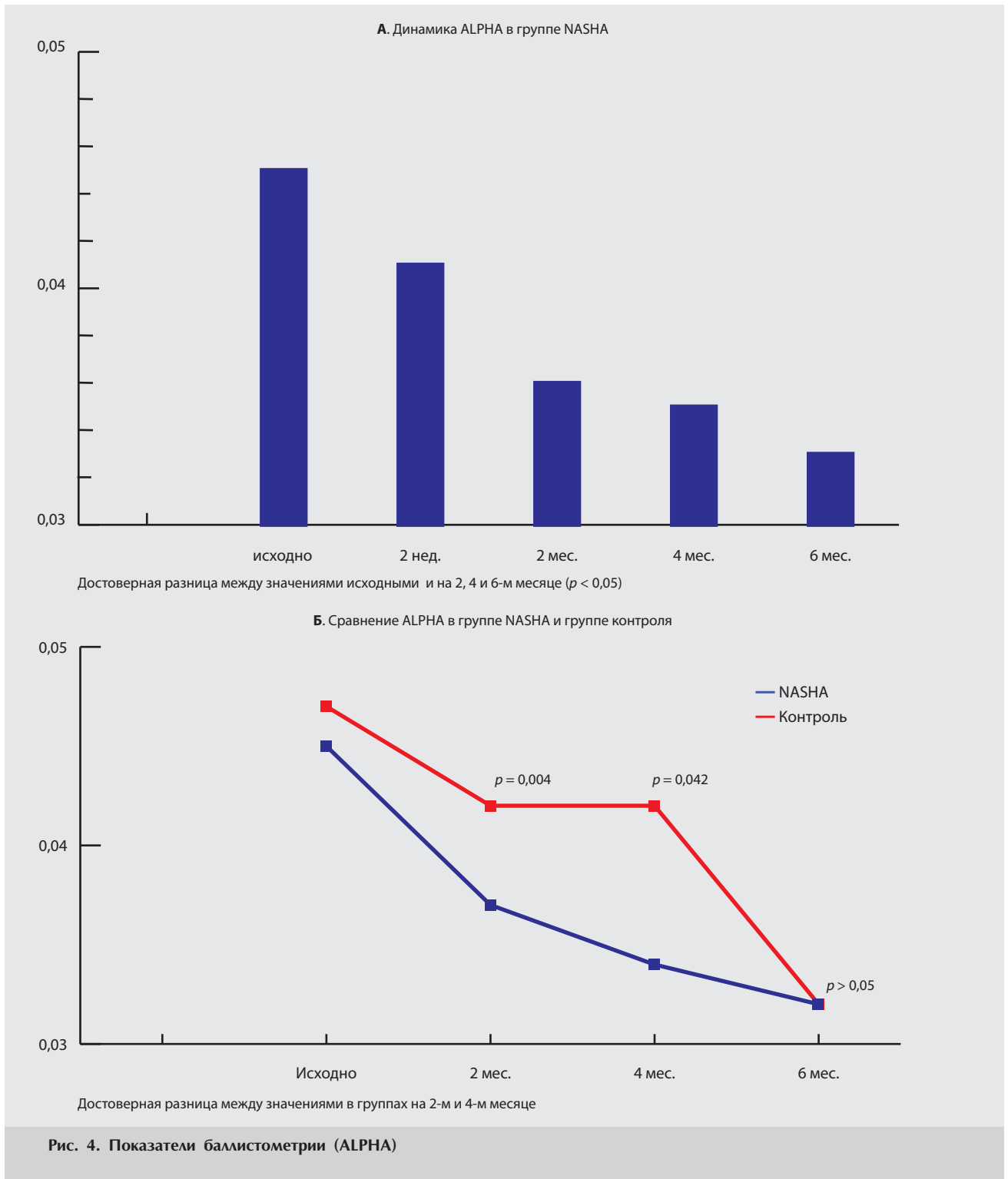
	Группа NASHA (n = 29)	Группа контроля (n = 20)	p
ALPHA	0,045 ± 0,009	0,047 ± 0,013	0,590
AREA	57,85 ± 13,06	58,97 ± 12,03	0,760
Корнеометрия	48,57 ± 10,12	40,28 ± 11,15	0,012
Вапометрия	36,77 ± 10,89	47,73 ± 11,42	0,138

Компания Q-Med (Швеция) разработала концепцию «материалов, адаптированных к тканям», которые предназначены максимально соответствовать биофизическим свойствам кожи на различной ее глубине. Комбинированное использование препаратов на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения (NASHA) различной вязкости позволяет полностью реализовать их превосходные пластические возможности, обеспечивая наполнение тканей и естественность результата. В серию продуктов компании Q-Med входят Restylane, Restylane Touch, Perlane, Restylane Vital, Restylane Lip, Restylane SubQ. Из них Restylane Lip представляет особый интерес, так как является, по сути, единственным в своем роде препаратом, разработанным специально для контурной пластики губ, с учетом всех особенностей строения этой анатомической области лица. Его применение позволяет увеличивать объем губ, улучшать (но не изменять кардинально) форму губ, подчеркивать их контур, исправлять незначительную асимметрию, устранять мелкие морщины над верхней губой и приподнимать уголки рта. Исследование, проведенное A. Erian и N.E. Ionescu [1], показало, что использование NASHA для увеличения объема губ позволяет сформировать «сочные» губы красивой формы, причем эстетический результат сохраняется до 9–12 мес. Препарат безопасен и при правильном введении не вызывает осложнений. J. Carruthers и соавт. [6] использовали препарат NASHA для коррекции возрастного опущения уголков губ. Такая процедура была признана авторами эффективной, безопасной и хорошо переносимой. Эстетические результаты оставались наиболее удовлетворительными в течение первых 3 мес. после лечения, но 40% пациенток отмечали улучшение на протяжении 6 мес.

В нашем исследовании было установлено, что с помощью инъекционной контурной пластики женщины хотят увеличить объем губ, подчеркнуть их контур, уменьшить морщины над верхней губой. При этом в группе молодых пациенток большинство (70%) желали бы увеличить объем верхней губы и подчеркнуть ее контур. Иными словами, молодые женщины прибегают к контурной пластике губ

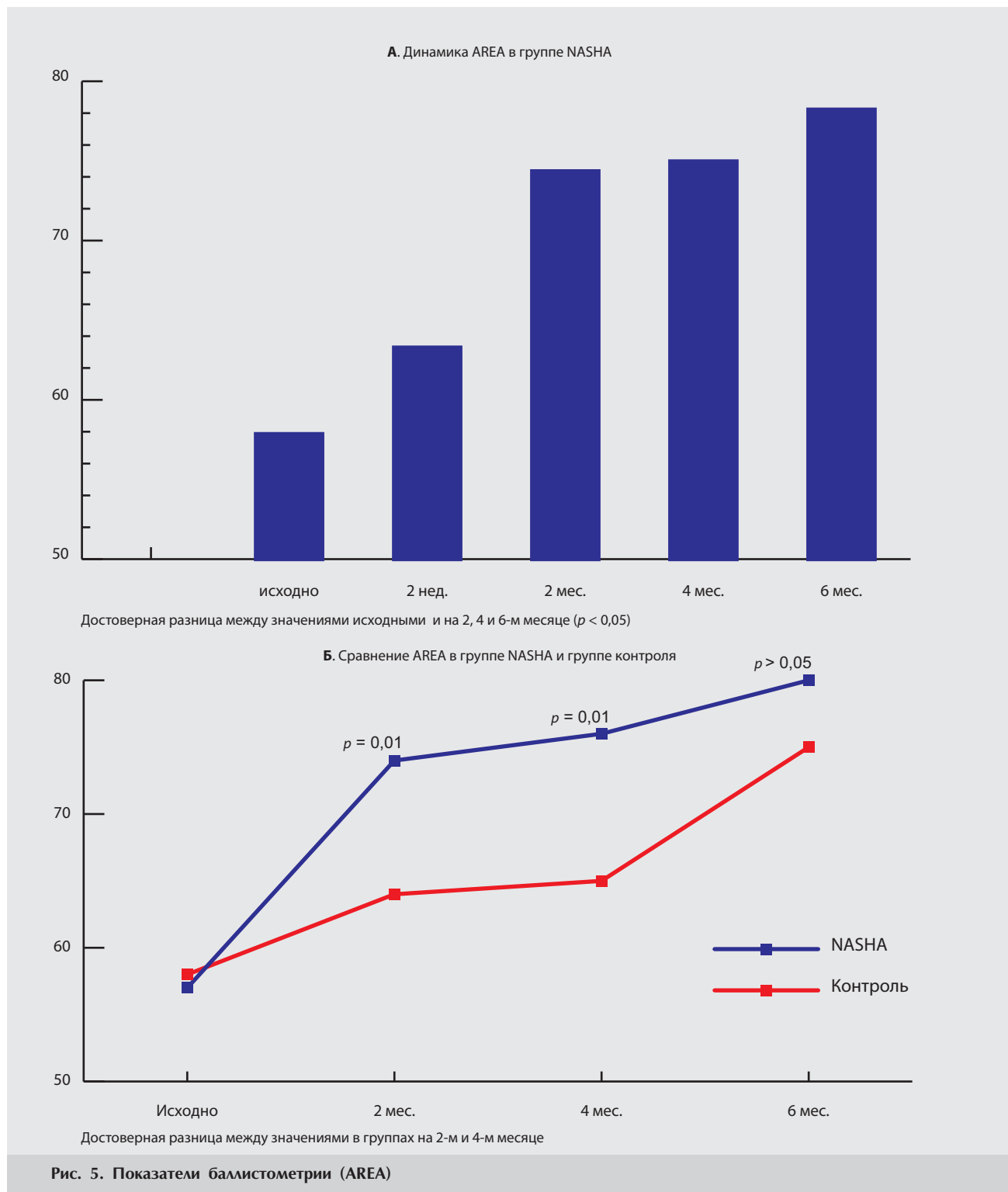
в первую очередь для того, чтобы придать им привлекательность. Напротив, среди женщин более зрелого возраста чаще всего высказывались пожелания подчеркнуть контур верхней (67%) и/или нижней (61%) губы, поднять уголки губ (61%), уменьшить морщины над верхней губой (61%). Они не стремились к акцентированию губ, а лишь хотели улучшить, «омолодить» их внешний вид (см. рис. 1).

В целом ожидания пациенток оправдались проведенной процедурой. Среднее значение удовлетворенности наших пациенток результатами процедуры через 2 нед. составило $8,04 \pm 1,0$ балл из 10 возможных, и даже через 6 мес. оно было достоверно выше, чем исходное ($7,08$ и $5,3$ балла соответственно). Согласно оценке по шкале GAIS степень удовлетворенности процедурой была максимальна на 2-й неделе после введения, затем она постепенно снизилась к 6-му месяцу. Удовлетворенность результатами по сравнению с исходной значительно возросла уже со 2-й недели после процедуры и оставалась достоверно более высокой на протяжении всех 6 мес. наблюдения. О том, что пациентки были довольны результатами введения NASHA, свидетельствует также то, что 78% из них изъявили желание повторить процедуру в дальнейшем. Полученные нами данные вполне согласуются с результатами зарубежных исследований. Так, в работе M. Vousquet, B. Agegur [7] удовлетворительный эстетический результат коррекции формы губ с помощью NASHA сохранялся до 8,8 мес., а 72% пациенток хотели повторить процедуру. R.S. Nagins и соавт. [8] провели сравнительную оценку результатов коррекции носогубных складок с помощью введения NASHA и коллагенового филлера Zyplast. Оценка проводилась на основе оценочной шкалы глубины морщин и шкалы GAIS. Авторы сообщают, что спустя 6 мес. после введения NASHA превосходный результат по обоим шкалам был отмечен у 56,9 и 62% пациентов соответственно, в то время как после введения коллагена — только у 9,5 и 8% пациентов. В мультицентровом исследовании C. DeLorenzi и соавт. [9] было показано, что спустя 3 мес. после введения NASHA результат, оценивавшийся по шкале GAIS, был отмечен как хороший и превосходный 84% пациентов и 95% независимых экспертов. В исследовании J. Rao и соавт. [2] через



4 мес. средний балл удовлетворенности процедурой коррекции носогубной складки с помощью NASHA составил 3,78 из 5 возможных, а в исследовании М. McCracken и соавт. (2006) — 8,1 из 10 возможных (в данном случае NASHA использовался для коррекции морщин лица).

Клиническая оценка, позволяющая в первую очередь оценить увлажненность губ, подтверждает инструментальные данные о повышении влажности губ после введения NASHA, достигающей максимума ко 2-му месяцу. Затем показатели постепенно возвращались к исходным значениям. При клини-

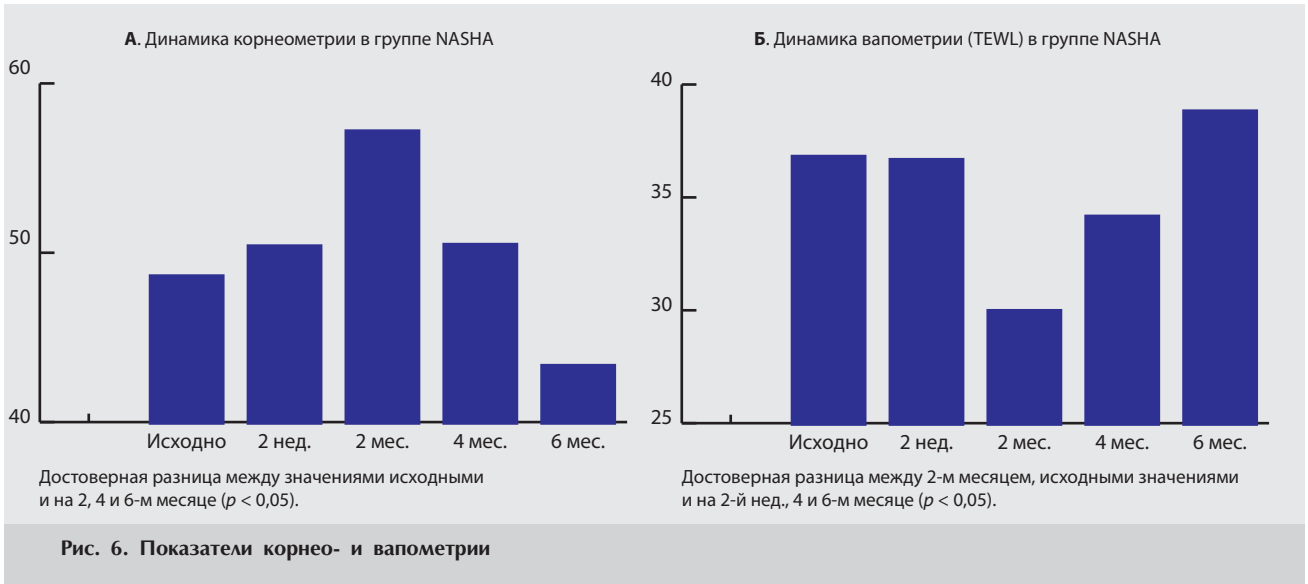


ческой оценке состояния губ максимальный эффект достигался ко 2-й неделе с последующим медленным снижением к 6-му месяцу.

Проведенное клинико-инструментальное исследование показало, что введение NASHA не только дало превосходный эстетический результат, но и по-

ложительно повлияло на вязкоэластические свойства кожи и её увлажненность.

К сожалению, в эстетической медицине инструментальных исследований пока недостаточно. Согласно полученным нами результатам введение NASHA сопровождалось улучшением вязкоэласти-



ческих характеристик кожи губ со 2-го по 6-й месяц после процедуры. По сравнению с контролем в группе NASHA все инструментальные показатели были достоверно лучше через 2 и 4 мес. после введения NASHA. В результате введения NASHA показатель ALPHA снизился, а показатель AREA повысился, что отражает повышение эластичности и упругости кожи. Это соответствует данным T. Reuther и соавт. [3], которые изучали вязкоэластические свойства кожи после трехкратного введения NASHA (программа Биоревитализации). Методика исследования отличалась от использованной нами — эластичность кожи оценивалась с помощью кутометра, однако результаты оказались сходными: к концу исследования (спустя 24 нед.) эластичность кожи повысилась, а рельеф кожи (по данным видеокамеры Visioskan) — разгладился. Интересно, что, по нашим данным, положительный эффект сохранялся даже спустя 6 мес. после процедуры. Известно, что деградация геля гиалуроновой кислоты (NASHA) в дерме происходит в течение 6–9 мес. после введения (Lemperle G, 2003). Можно предположить, что сохранение улучшенных вязкоэластических характеристик кожи обусловлено стимулирующим воздействием NASHA на неоколлагеногенез [4]. Синтез коллагена в дерме может повлиять на её эластичность и упругость.

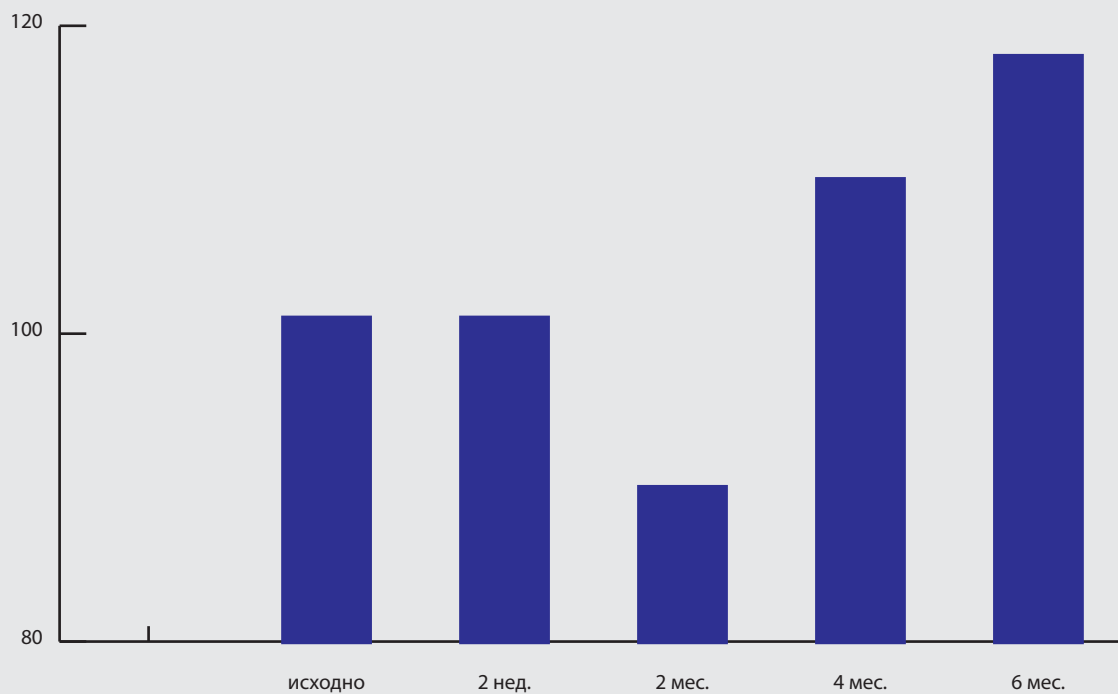
Максимальная степень увлажнения, определенная двумя методами (корнеометрия и SkinChip), и минимальная потеря влаги (TEWL) наблюдались спустя 2 мес. после процедуры. В дальнейшем оба показателя постепенно возвращались к исходным значениям. Такой результат был вполне ожидаем, учитывая уникальные свойства гиалуроновой кислоты притягивать и удерживать воду [5]. Однако судить о достоверности результатов увеличения увлажненности (учитывая неравноценные исходные

данные) в данном исследовании не представляется возможным.

Таким образом, наше исследование показало, что гель NASHA, используемый для контурной пластики губ, вполне отвечает современным требованиям, предъявляемым к филлерам. Новые методики, созвучные концепции «натуральности эффекта омоложения» и естественного внешнего вида губ, позволяют добиться превосходного эстетического результата, который полностью удовлетворяет большинство пациенток, повышая их собственную самооценку. Кроме того, проведенное нами пилотное исследование убедительно показало, что введение препарата на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты оказывает положительное влияние на биомеханические свойства, повышая их эластичность.

Литература

1. Erian A., Ionescu N.E. The original technique of augmentation of lips // *Int J Cosm Surg Aesth Derm.* — 2000. — v. 2. — n. 1. — p. 17–19.
2. Rao J, Chi GC, Goldman MP. Clinical comparison between two hyaluronic acid-derived fillers in the treatment of nasolabial folds: hylaform versus restylane // *Dermatol Surg.* — 2005. — v. 31. — (11 Pt 2). — p. 1587–1590.
3. Reuther T, Bayrhammer J, Kerscher M. Use of biophysical techniques to evaluate the physiologic effects of injected hyaluronic acid // *Hautarzt.* — 2007. — v. 58. — n. 12. — p. 1046–1050.
4. Wang F, Garza LA, Kang S, Varani J, Orringer JS, Fisher GJ, Voorhees JJ. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin // *Arch Dermatol.* — 2007. — v. 143. — n. 2. — p. 155–163.
5. Tan SW, Johns MR, Greenfield PF. Hyaluronic acid—a versatile biopolymer // *Aust J Biotechnol.* — 1990. — v. 4. — n. 1. — p. 38–43.
6. Carruthers J., Klein A.W., Carruthers A., Glogau R.G., Canfield D. Safety and efficacy of nonanimal stabilized hyaluronic acid for improvement of mouth corners // *Dermatol Surg.* — 2005. — v. 31. — n. 3. — p. 276–280.
7. Bousquet M.T., Agerup B. Restylane lip implantation: European experience // *Oper Tech in Oculopl Orbit Reconstr Surg.* — 1999. — v. 2. — n. 4. — p. 172–176.

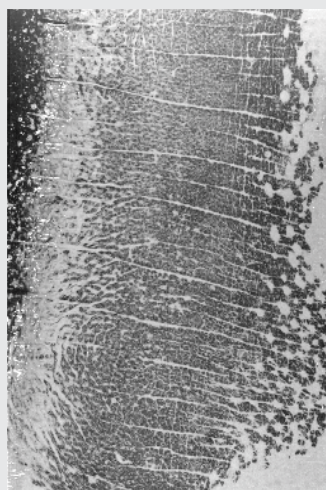


Достоверная разница между значениями исходными и на 2, 4 и 6-м месяце ($p < 0,05$)

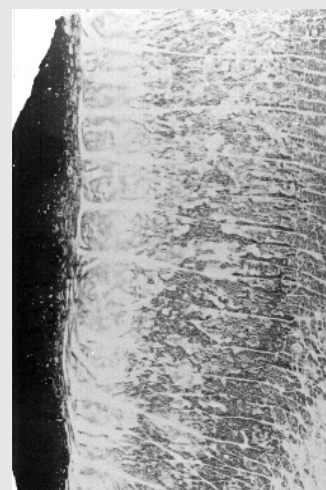
SkinChip: пациентка P, 25 лет



Исходно



Через 2 месяца



Через 6 месяцев

Рис. 7. Показатели SkinChip

8. Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc ZP, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds // *Dermatol Surg.* — 2003. — v. 29. — n. 6. — p. 588–595.
9. DeLorenzi C, Weinberg M, Solish N, Swift A. Multicenter study of the efficacy and safety of subcutaneous non-animal-stabilized hyaluronic acid in aesthetic facial contouring: interim report // *Dermatol Surg.* — 2006. — v. 32. — n. 2. — p. 205–211.

Поступила в редакцию 17.06.2008

ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, И БОРЬБЫ С НИМИ, 2006–2015 гг.

Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infection: 2006–2015: breaking the chain of transmission

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

Информационно-разъяснительная работа

Как бы ни были хороши существующие технологии и мероприятия, они не пойдут на пользу населению в отсутствие политической воли и ресурсов для их осуществления. Сопутствующая инфекция, передаваемым половым путем (ИППП), стигматизация препятствует публичному обсуждению проблемы профилактики и лечения ИППП и возникновению чувства сопричастности в обществе. В социальном отношении заражение ИППП до сих пор считается неприемлемым, поэтому существует мало групп пациентов с ИППП, открыто поддерживающих программы в отношении ИППП или лоббирующих в их пользу. Информационно-разъяснительная работа должна проводиться как на региональном, так и на глобальном уровне, чтобы поставить борьбу с заболеваемостью ИППП во главу угла повестки дня здравоохранения. Кроме того, для побуждения к действиям необходимы сильное руководство (при поддержке гражданского общества), ясное видение и ясные идеи, стратегии и вмешательства (на солидной научной основе). Информационно-разъяснительную работу можно укрепить с помощью:

- документирования ситуации в стратегическом отношении и надлежащего представления пакетов информации;
- определения основных контингентов, способных оказывать влияние на меры политики и распределение ресурсов;
- создания междисциплинарных и межсекторальных коалиций и объединений для воздействия на лиц, принимающих решения.

На уровне страны информационно-разъяснительная работа должна способствовать принятию благоприятных мер политики и законодательства. Необходимо оценить действующие нормативные положения и законодательство на предмет их положительного эффекта для политики, целей и задач в области профилактики и лечения ИППП. Следует рассмотреть вопрос о внесении изменений в меры

политики и законодательство, препятствующие достижению целей профилактики ИППП, и оказания помощи больным с ИППП, с учетом убедительных научных данных [48].

Информационно-разъяснительная работа может опираться на опыт и уроки, усвоенные в ходе других успешных информационно-разъяснительных кампаний, например, программ иммунизации, ликвидации полиомиелита, инициатив по борьбе против туберкулеза и малярии, а также Инициативы по освобождению от табачной зависимости.

Работа со средствами массовой информации

Здравоохранение сегодня стало предметом новостей, и средства массовой информации уделяют вопросам здоровья и угрозам болезням беспрецедентное внимание. Необходимо добиваться более позитивного освещения проблемы ИППП в СМИ и более активно работать с ними. Важным элементом хорошо поставленного информационного обеспечения является освещение положительных достижений в этой области. Необходимо установить партнерские отношения с ведущими представителями СМИ для содействия достижению целей глобальной стратегии и, в частности:

- работать с сотрудниками СМИ для улучшения информационной поддержки;
- улучшать отношение общества к профилактике ИППП, борьбе с ними и их лечению;
- способствовать мобилизации политической воли;
- способствовать оказанию воздействия на общество и общины в целях ослабления остракизма;
- доносить информацию о профилактике и повышать осведомленность населения о разрушительных последствиях ИППП и других инфекций репродуктивного тракта.

Налаживание эффективных партнерств

Следует избрать универсальный подход, предусматривающий вовлечение многочисленных партнеров и секторов, поскольку цели профилактики и борьбы с ИППП, могут быть достигну-

ты лишь в случае объединения усилий. Поэтому крайне важно создавать стратегические объединения и коалиции с привлечением частного и государственного секторов, многосторонних и двусторонних организаций по оказанию помощи, учреждений системы ООН, фармацевтической индустрии, средств массовой информации, профессиональных и общественных организаций и академических и других организаций. Благодаря объединению различных элементов, синергизму в работе и сокращению ненужного дублирования партнерства способны повысить заметность, размах и эффективность усилий по профилактике и лечению ИППП.

В число конкретных областей и вопросов, вокруг которых могут объединяться партнеры, входят:

- борьба с конкретными ИППП и их осложнениями, например искоренение врожденного сифилиса, борьба с мягким шанкром и его искоренение;

- повышение доступности и разнообразия средств для профилактики и лечения ИППП, например экспресс-тестов для диагностики ИППП, вакцин против них, контролируемых женщинами барьерных средств и влагалищных антимикробных средств;
- обеспечение доступа к безопасным, эффективным высококачественным лекарственным средствам от ИППП и к другим необходимым изделиям по приемлемым ценам;
- дополнительные мероприятия, например по предупреждению передачи ВИЧ и сифилиса от матери ребенку, чтобы избежать новорожденных от обеих инфекций [31].

Важными и актуальными методами укрепления национальных программ являются развитие межрегионального сотрудничества, региональных сетей знаний и опыта, обеспечение региональной помощи и развитие и укрепление региональных центров передового опыта.

Руководство по сотрудничеству в осуществлении мероприятий по профилактике инфекций, передаваемых половым путем, и борьбе с ними

Программа	Основные приоритетные направления деятельности	Области сотрудничества
ВИЧ/СПИД	<ul style="list-style-type: none"> • Профилактика ВИЧ/ИППП и медицинская помощь • Пропаганда использования презервативов • Позитивная профилактика • Добровольное консультирование и тестирование на ВИЧ • Эпидемиологический надзор второго поколения с индикаторами ИППП • Мониторинг и оценка • Оперативные исследования 	<ul style="list-style-type: none"> • Сексуальное здоровье • Целевые мероприятия по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции и ИППП • Содействие синдромному подходу при ИППП
Программа по инфекциям, передаваемым половым путем	<ul style="list-style-type: none"> • Разработка и интеграция руководств, учебных программ, подготовка кадров, обеспечение качества • Синдромный подход к лечению ИППП в медицинских учреждениях, оказывающих помощь при этих заболеваниях • Лечение половых партнеров: руководство и план • Пропаганда использования презервативов • Эпидемиологический надзор за ИППП • Целевые мероприятия по профилактике ИППП и борьбе с ними • Мониторинг и оценка • Оперативные исследования и цикл «план, действия, анализ, активизация» 	<ul style="list-style-type: none"> • Профилактика ИППП среди ВИЧ-инфицированных • Антенатальный скрининг сифилиса • Эпидемиологический надзор второго поколения • ДКТ в службах оказания помощи при ИППП
Сексуальное и репродуктивное здоровье	<ul style="list-style-type: none"> • Антенатальная профилактика и лечение сифилиса • Пропаганда использования презервативов в качестве двойной защиты • Рекомендации по сексуальному здоровью, приспособленные к возрастным группам • Лечение ИППП в учреждениях охраны репродуктивного здоровья • Мониторинг и оценка • Оперативные исследования и цикл «план, действия, анализ, активизация» 	<ul style="list-style-type: none"> • Эпидемиологический надзор второго поколения
Министерства образования и по делам молодежи	<ul style="list-style-type: none"> • Соответствующее возрасту комплексное половое воспитание и обслуживание, включая подготовку информационных материалов на местных языках 	<ul style="list-style-type: none"> • Школьные медицинские центры (где это осуществимо)
Министерства труда, туризма и другие	<ul style="list-style-type: none"> • Мероприятия на рабочем месте, включая обучение и информирование коллегам • Скрининг и лечение ИППП 	<ul style="list-style-type: none"> • Поликлиники, способные проводить скрининг и лечение ИППП

Мобилизация финансовых ресурсов

Для осуществления стратегии необходим механизм мобилизации дополнительных ресурсов. Применительно к развивающимся странам и странам с ограниченными ресурсами может быть рассмотрена возможность использования различных источников. Так, существуют ресурсы, связанные с Глобальным фондом для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией; странам следует воспользоваться возможностью подготовить заявки в Глобальный фонд, включающие стратегии борьбы с ИППП. На глобальном уровне международным учреждениям следует активизировать обсуждение

содействия предоставлению финансовой поддержки для борьбы с ИППП через такие механизмы. Существует также ряд других возможностей, например фонды, заинтересованные в борьбе с заболеваемостью ИППП в целом или среди отдельных групп населения или в конкретных вмешательствах. На национальном уровне, где общесекторальные подходы являются принятым механизмом финансирования, следует разрабатывать информационно-разъяснительные стратегии в пользу выделения достаточных ресурсов на программы профилактики ИППП и борьбы с заболеваемостью [см. таблицу].

Приложение 1.

Резолюция WHA59.19: Профилактика инфекций, передаваемых половым путем, и борьба с ними: проект глобальной стратегии

**ПЯТЬДЕСЯТ ДЕВЯТАЯ СЕССИЯ
Всемирной ассамблеи здравоохранения
Пункт 11.6 повестки дня**

**WHA 59.19
27 мая 2006 г.**

**Профилактика инфекций, передаваемых
половым путем, и борьба с ними: проект глобальной стратегии**

Пятьдесят девятая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, рассмотрев проект глобальной стратегии по профилактике инфекций, передаваемых половым путем, и борьбе с ними¹:

- напоминая резолюцию WHA46.37, в которой признается роль других болезней, передаваемых половым путем, в распространении ВИЧ; резолюцию WHA53.14, в которой Генеральному директору предлагается разработать глобальную стратегию сектора здравоохранения по действиям в ответ на эпидемии ВИЧ/СПИДа и инфекций, передаваемых половым путем; резолюцию WHA56.30, которая принимает к сведению глобальную стратегию сектора здравоохранения по ВИЧ/СПИДу и резолюцию WHA57.12, в которой поддерживается стратегия по ускорению хода работы в направлении достижения международных целей и задач в области развития, связанных с репродуктивным здоровьем;
- признавая и вновь подтверждая, что на Всемирном саммите 2005 г. (Нью-Йорк, 14–16 сентября 2005 г.) мировые лидеры заявили о своей приверженности делу достижения всеобщего доступа к репродуктивному здоровью к 2015 г., как это было решено на Международной конференции по народонаселению и развитию (Каир, сентябрь 1994 г.), о включении этой цели в стратегии по достижению согласованных в международных масштабах целей развития, включая цели, содержащиеся в Декларации тысячелетия и направленные на сокращение материнской смертности, улучшение здоровья матерей, сокращение детской смертности, содействие гендерному равенству, на борьбу с ВИЧ/СПИДом и ликвидацию нищеты, и признавая далее, что достижение Целей тысячелетия в области развития требует инвестиций и политической приверженности вопросам сексуального и репродуктивного здоровья, к числу которых относятся профилактика инфекций, передаваемых половым путем, и борьба против них²:

1. **ОДОБРЯЕТ** Глобальную стратегию по профилактике инфекций, передаваемых половым путем, и борьбе с ними, признавая, что «соответствующими возрастным группам мероприятиями» являются такие мероприятия, которые соблюдают права человека и отвечают потребностям в отношении здо-

¹ Документ A59/11, Приложение.

² Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций, резолюция 60/1.

рevity и развития и обеспечивают доступ к информации о сексуальном и репродуктивном здоровье, жизненным навыкам, образованию и помощи и, в случае молодых людей, делают это в соответствии с их развивающимися возможностями;

2. ПРИЗЫВАЕТ государства-члены:

1. Принять стратегию и использовать ее в соответствии с национальными обстоятельствами, обеспечивая такое положение, чтобы национальные усилия по достижению Целей тысячелетия в области развития включали планы и действия, соответствующие местной эпидемиологической ситуации, в целях профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними, включая мобилизацию политической воли и финансовых ресурсов для этой цели.
2. Сделать профилактику инфекций, передаваемых половым путем, и борьбу с ними неотъемлемой частью программ профилактики ВИЧ и сексуального и репродуктивного здоровья.
3. Осуществлять мониторинг выполнения национальных планов, с тем чтобы группы населения, подверженные большому риску инфекций, передаваемых половым путем, имели доступ к информации и медико-санитарным изделиям профилактического назначения, а также к своевременной диагностике и лечению.

3. ПРЕДЛАГАЕТ Генеральному директору:

1. Подготовить в сотрудничестве с другими организациями системы Организации Объединенных Наций план действий с изложением приоритетов, действий, графика работы и показателей эффективности для осуществления Стратегии на глобальном и региональном уровнях, а также обеспечить поддержку выполнения и мониторинга на уровне стран в отношении национальных планов по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем, и по их профилактике.
2. Усиливать информированность государств-членов относительно важности разработки, продвижения и финансирования поддерживающего законодательства, планов и стратегий по профилактике инфекций, передаваемых половым путем, и борьбе с ними.
3. Оказывать поддержку государствам-членам, по их просьбам, в адаптации и осуществлении Стратегии такими методами, которые соответствуют местной эпидемиологической ситуации в отношении инфекций, передаваемых половым путем, а также в оценке ее воздействия и эффективности.
4. Представить через Исполнительный комитет доклад о ходе работы по осуществлению Стратегии Ассамблее здравоохранения в 2009 г., 2012 г. и в 2015 г.

Девятое пленарное заседание, 27 мая 2006 г.
A59/VR/9

Литература

48. Sexually transmitted diseases: policies and principles for prevention and care. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization, 1999 (UNAIDS/01.11E).
49. Golden MR et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhoea or chlamydial infection. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352:676–685.
50. Faxelid E et al. Individual counseling of patients with sexually transmitted diseases: a way to improve partner notification in a Zambian setting? *Sexually Transmitted Diseases*, 1996, 23:289–292.
51. Guidelines for Sexually Transmitted Infections Surveillance. Geneva, World Health Organization and Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 1999. (WHO/CHS/HSI/99.2; WHO/CDS/CSR/EDC/99.3; UNAIDS/99.33E).
52. Guidelines for second generation HIV surveillance. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization, 2000 (UNAIDS/00.03E; WHO/CDS/CSR/EDC/2000.5).
53. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Geneva, World Health Organization, 2003.
54. Mullick S et al. Sexually transmitted Infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. *Sexually Transmitted Infections*, 2005, 81:294–302.
55. Taha TE et al. Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV. *AIDS*, 1998, 12:1699–1706.
56. Iatrogenic infections of reproductive tract. New York, Population Council, 2004 (Fact sheet, 1 July 2004).
57. Watson-Jones D et al. Syphilis in pregnancy in Tanzania II. The effectiveness of antenatal syphilis screening and single dose benzathine penicillin treatment for the prevention of adverse pregnancy outcomes. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 186:948–957.
58. A picture of health? A review and annotated bibliography of the health of young people in developing countries. Geneva, World Health Organization, 1995 (WHO/FHE/ADH/95.4).

59. Programming for adolescent health and development. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO Technical Report Series, No. 886).
60. Dehne KL, Riedner G. Sexually transmitted infections among adolescents: the need for adequate health services. Geneva, World Health Organization and Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit, 2005.
61. Brugha R, Zwi AB. Sexually transmitted disease control in developing countries: the challenge of involving the private sector. *Sexually Transmitted Infections*, 1999, 75:283–285.
62. Thomson O'Brien MA et al. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001, 1:CD003030. DOI: 10.1002/14651858.CD003030.
63. Grosskurth H et al. Operational performance of an STD control programme in Mwanza Region, Tanzania. *Sexually Transmitted Infections*, 2000, 76:426–436.
64. Selected topics in health reform and drug financing. Geneva, World Health Organization, 1998.
65. Gray A. Drug Pricing. In: *South African health review 2000*. Durban, Health Systems Trust, 2000.
66. The world health report 2000 — Health systems: improving performance. Geneva, World Health Organization, 2000.
67. Ghys PD et al. Increase in condom use and decline in HIV and sexually transmitted diseases among female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire, 1991–1998. *AIDS*, 2002, 16:251–258.
68. Mayaud P et al. Improved treatment services significantly reduce the prevalence of sexually transmitted diseases in rural Tanzania: results of a randomized controlled trial. *AIDS*, 1997, 11: 1873–1880.
69. Kamali A et al. Syndromic management of sexually transmitted infections and behaviour change interventions on transmission of HIV-1 in rural Uganda: a community randomised trial. *Lancet*, 2003, 361:645–652.
70. Htun Y et al. Comparison of clinically directed, disease specific, and syndromic protocols for the management of genital ulcer disease in Lesotho. *Sexually Transmitted Infections*, 1998, 74(Suppl 1):S23–S28.
71. Chapel TA et al. How reliable is the morphological diagnosis of penile ulceration? *Sexually Transmitted Diseases*, 1977, 4:150–152.
72. Dangor Y et al. Accuracy of clinical diagnosis of genital ulcer disease. *Sexually Transmitted Diseases*, 1990, 17:184–189.
73. O'Farrell N et al. Genital ulcer disease: accuracy of clinical diagnosis and strategies to improve control in Durban, South Africa. *Genitourinary Medicine*, 1994, 70:7–11.
74. Ndinya-Achola JO et al. Presumptive specific clinical diagnosis of genital ulcer disease (GUD) in a primary health care setting in Nairobi. *International Journal of STD and AIDS*, 1996, 7: 201–205.
75. Djajakusumah T et al. Evaluation of syndromic patient management algorithm for urethral discharge. *Sexually Transmitted Infections*, 1998, 74(Suppl 1): S29–S33.
76. Moherdau F et al. Validation of national algorithms for the diagnosis of sexually transmitted diseases in Brazil: results from a multicentre study. *Sexually Transmitted Infections*, 1998, 74(Suppl 1): S38–S43.
77. Jha P et al. Reducing HIV transmission in developing countries. *Science*, 2001, 292: 224–225.

Памяти

С.И. Довжанского



6 июля 2008 г. на 84-м году ушел из жизни профессор С.И. Довжанский.

С.И. Довжанский родился 10 марта 1925 г. в г. Вознесенске Одесской области. После окончания средней школы он поступил на лечебный факультет Харьковского медицинского института. По окончании института Семен Иванович в 1946–1951 гг. заведовал областным и межрайонным кожно-венерологическим диспансером Тернопольской области. В 1951–1952 гг. был клиническим ординатором на кафедре кожных и венерических болезней Киевского медицинского института, в 1953–1956 гг. — начальником дерматологического отделения военного госпиталя, с 1957 г. заведовал дерматологическим отделением Львовского областного кожно-венерологического диспансера. После защиты в 1961 г. кандидатской диссертации он возглавил дерматологическое отделение Сочинского института курортологии и физиотерапии. В 1968 г. С.И. Довжанский успешно защитил докторскую диссертацию «Сульфидная бальнеотерапия кожных заболеваний» и в августе 1969 г. по конкурсу был избран на должность заведующего кафедрой кожных и венерических болезней Саратовского медицинского института, которой руководил более 22 лет. В Саратове Семен Иванович проявил себя как талантливый руководитель, внимательный и требовательный педагог. Под его руководством были выполнены 2 докторские и 18 кандидатских диссертаций.

Перу ученого принадлежит более 430 научных работ, в том числе 10 монографий: «Лечение кожных заболеваний на курортах Черноморского побережья», «Псориаз» (2 издания), «Псориаз или псо-

риатическая болезнь», «Склеродермия», «Кожные болезни», «Физиотерапия кожных заболеваний», «Атопический дерматит», «Красный плоский лишай», «Диагностика и лечение кожных заболеваний». С.И. Довжанский был редактором 4 научных сборников: «Вопросы курортной дерматологии» (Сочи, 1966; Махачкала, 1971), «Вопросы патологии кожи» (Саратов, 1971, 1974). Он автор 5 изобретений и более 30 рационализаторских предложений. Многочисленные его научные труды опубликованы в ведущих дерматовенерологических журналах Европы (Болгария, Германия, Польша, Румыния, Франция). Многие годы Семен Иванович входил в редакционный совет журнала «Вестник дерматологии и венерологии», на страницах которого увидели свет его блестящие научные работы и клинические наблюдения.

С.И. Довжанский предложил и внедрил в лечебную практику фторафур при псориатическом артрите, коллагенозах, базалиомах кожи; спирибромин — при злокачественных лимфомах; фотохимиотерапию в сочетании с метотрексатом — при тяжелых формах псориаза; коллализин — при склеродермии. Семену Ивановичу принадлежит описание синдрома Дюринга при ревматизме, множественной кератоакантомы, склероподобной пигментированной формы красного плоского лишая. Им была выдвинута гипотеза вирусогенетической природы псориаза и склеродермии, показана роль функционального разнообразия клеточных элементов в развитии дерматозов. Научные изыскания профессора С.И. Довжанского всегда отличались оригинальностью, клинической и лабораторной насыщенностью, отвечающей требова-

ниям современной медицинской науки. В области венерологии им разработан и предложен метод непрерывного лечения манифестных форм сифилиса повышенными дозами пенициллина в сочетании с иммуностимулирующими средствами (метилурацил, пирогенал, витамин В₁₂). Особое место в научном багаже С.И. Довжанского занимали работы, посвященные серологической резистентности при сифилисе.

В 1969–1993 гг. Семен Иванович был бессменным председателем Саратовского общества дерматовенерологов им. П.С. Григорьева, членом правлений Всесоюзного и Всероссийского научных обществ дерматовенерологов, почетным членом Болгарского, Чехословацкого, а также Сочинского, Донецкого и Одесского дерматовенерологических обществ.

С.И. Довжанский регулярно принимал участие в работе международных конгрессов, Всесоюзных,

Всероссийских и республиканских съездов дерматовенерологов и ревматологов, где выступал с докладами, посвященными патогенезу и современным методам терапии хронических дерматозов.

За многолетний врачебный и научно-педагогический труд Семен Иванович отмечен правительственными наградами: значком «Отличнику здравоохранения» и медалью «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения Владимира Ильича Ленина».

Будучи неординарным, высокоэрудированным и многогранным человеком, Семен Иванович живо интересовался музыкой и театром, до последних дней жизни посещал концерты и спектакли, много читал, активно делился впечатлениями с коллегами.

Светлая память о Семене Ивановиче Довжанском навсегда сохранится в сердцах его учеников, коллег, друзей и пациентов.

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

