

На фоне тиреостатической терапии медианы уровней ТТГ до РИТ — 0,07 (от 0,01 до 1,91 мкЕд/мл). Через 6 недель у 9 (30%) пациентов развился эутиреоз (медиана уровня ТТГ — 0,09 мкЕд/л, св.Т4 — 15,5 пмоль/л, Т3 — 1,8 нмоль/л (нормальное значение 1,2-2,8 нмоль/л), медиана тиреоидного объема — 17,8 мл); у 21 (70%) сохранялся тиреотоксикоз (медиана уровня ТТГ — 0,06 мкЕд/мл, свТ4 — 26,4 пмоль/л, Т3 — 3,6 нмоль/л, что вызвало необходимость в приеме поддерживающих доз β -блокаторов, симптомов развития гипотиреоза отмечено не было.

Через 3 месяца после введения ^{131}I гипотиреоз развился у 16 (53,3%) пациентов. Легкий тиреотоксикоз сохранялся у 4 пациентов (13,3%); медиана ТТГ — 0,04 мкЕд/мл, свТ4 — 25 пмоль/л, что потребовало продолжения приема бета-блокаторов. У 10 (33,5%) пациентов сохранялся стойкий эутиреоз. Через 6 месяцев гипотиреоз развился у 28 (86,8%) пациентов, медиана уровня ТТГ — 3,22, свТ4 — 15,1. Заместительная терапия была продолжена. Тиреотоксикоз сохранялся в одном (3,3%) случае (уровень ТТГ — 0,01 мкЕд/л, свТ4 — 25 пмоль/л (это вызвало необходимость назначения 15 мг/сут. мерказолила), эутиреоз — у одной пациентки (3,3%). Двум больным (6,7%) потребовалось проведение повторных курсов РИТ. Одной пациентке два курса проведены с интервалом в 6 месяцев (через 4 месяца диагностирован гипотиреоз). Другой больной потребовалось проведение трех курсов радиойодтерапии с интервалом в 6 и 12 месяцев (через 4 месяца после последнего курса сохранялся тиреотоксикоз, что, по-видимому, связано с индивидуальными особенностями кинетики йода). Клинических симптомов гипопаратиреоза не было выявлено.

Полученные данные показывают, что радиойодтерапия является весьма перспективным методом лечения больных с ДТЗ. Отмечена удовлетворительная переносимость лечения РИТ и ее безопасность, независимо от объема щитовидной железы. Неблагоприятного влияния на течение сочетающейся в ДТЗ эндокринной офтальмопатии не выявлено. Показано, что режим использования индивидуальных малых доз ^{131}I является оптимальным и помогает избежать ранних осложнений радиойодтерапии — пострадиационного тиреоидита, тяжелого раннего гипопаратиреоза.

ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОТДЕЛЕНИЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И ДЕРМАТООНКОЛОГИИ ЗА ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД

В.А. Молочков, Е.М. Лезвинская, О.В. Карзанов

Со времени создания на базе отделения дерматовенерологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского дерматоонкологической лаборатории в 1989 году профессором Б.А. Беренбейном основным научным направлением отделения становится разработка и совершенствование методов диагностики, терапии злокачественных новообразований кожи. Из группы злокачественных новообразований кожи предметом научных исследований были наиболее часто диагностируемые опухоли кожи: базальноклеточный рак (БКР), злокачественные лимфомы кожи (ЗЛК) и саркома Капоши (СК). Изуча-

лись также более редкие опухоли кожи: кератоакантома, синдром Горлина — Гольтца и др. Исследования проводились в соответствии с научным планом отделения “Разработка методов ранней диагностики злокачественных эпителиальных новообразований кожи, лимфомных эритродермий, саркомы Капоши и системных дерматозов”.

Важным научным исследованием явилось изучение заболеваемости населения Московской области эпителиальными новообразованиями кожи за период с 1970 по 2000 г. Проанализирована частота заболеваемости БКР в различных регионах Московской области, частота рецидивов, их зависимость от клинико-морфологических особенностей БКР, длительности заболевания, первичной локализации очагов поражения, размеров опухоли и вида терапии. Проведена статистическая обработка материала и создана (при помощи технологии нейронных сетей) компьютерная система, позволяющая прогнозировать развитие рецидива опухоли при использовании определенного метода терапии. Применение этой системы позволило улучшить качество диагностики и терапии больных БКР, что отразилось на отдаленных результатах лечения.

В течение 10 лет в отделении проводились исследования, направленные на совершенствование диагностики эпителиального рака кожи (БКР и метатипического рака). Рак кожи составляет примерно 1/3 всех опухолей человека. При этом 75% злокачественных опухолей кожи приходится на БКР. Обычно это заболевание характеризуется относительно доброкачественным течением, в разной степени выраженным местнодеструктирующим ростом и редким метастазированием. Причины метастазирования базалиомы пока не находят должного объяснения. В то же время в большинстве метастазирующих опухолей находят гистологические признаки метатипического рака кожи. Клинически дифференцировать базалиому и метатипический рак кожи практически невозможно, а при патогистологическом исследовании часто возникают трудности, обусловленные сходством их гистологического строения и необходимостью изготовления серийных срезов биоптата. В этой связи весьма актуальным было исследование, направленное на поиск дополнительных маркеров, способствующих не только объективизации дифференциальной диагностики базалиомы и метатипического рака кожи, но и уточнению характера опухолевого роста.

С целью разработки дополнительных критериев дифференциальной диагностики указанных заболеваний в отделении были проведены в сравнительном аспекте иммуногистохимические исследования пролиферативной активности клеток БКР и метатипического рака кожи, особенности экспрессии белков цитоскелета данных новообразований.

Было установлено, что рецидивный БКР и метатипический рак кожи имеют высокую пролиферативную активность по сравнению с первичной базалиомой. При этом описаны два варианта распределения (равномерный и краевой) пролиферирующих клеток в базалиоме и доказано, что базалиома с краевым распределением пролиферирующих клеток обладает низкой пролиферативной активностью. Кроме того, проведенные исследования позволили установить, что клетки метатипического рака кожи содержат кератины 8 и 17 в значительно меньшем количестве, чем клетки базалиомы. Это важно учитывать в дифференциальной диагностике данных опу-

холей. Проведенные гистологические и иммунохимические исследования позволили выявить ранее не описанный вариант базалиомы и метатипического рака кожи с миоэпителиальной дифференцировкой.

Таким образом, на основании полученных результатов разработаны дополнительные критерии дифференциальной диагностики базалиомы и метатипического рака кожи по экспрессии в клетках опухоли цитокератинов 8 и 17; получены объективные показатели уровня пролиферативной активности клеток данных новообразований, которые могут использоваться для уточнения характера роста опухоли, влиять на тактику лечения и прогноз.

Нередко в дерматоонкологии приходится наблюдать больных с множественными базалиомами. Подходы к диагностике и лечению таких больных отличаются от клинических случаев, когда базалиомы единичны. Особое место в структуре множественной базалиомы занимает синдром Горлина — Гольтца — генетически детерминированный полиорганный синдром, при котором множественные базалиомы ассоциируются с разнообразными пороками развития скелета, глаз, нервной, эндокринной систем и других органов и тканей. Поскольку гистологическая картина множественной базалиомы при синдроме Горлина — Гольтца и вне связи с ним совпадает, а клиника, сроки развития и течение множественных базалиом и данного синдрома существенно различаются, необходимо было разработать критерии дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Под нашим наблюдением с 1988 по 2001 г. находились 323 пациента с множественной базалиомой и 23 — с синдромом Горлина — Гольтца. В каждом случае диагноз был установлен на основании данных анамнеза, клиники, цитологических и/или гистологических данных, а также дополнительных лабораторных исследований и функциональной диагностики. Было установлено, что синдром Горлина — Гольтца чаще диагностируется у мужчин и в более молодом возрасте, чем множественная базалиома, которая чаще встречается у женщин. При синдроме Горлина — Гольтца базалиомы локализовались с равной частотой как на закрытых, так и на открытых участках кожи, характеризовались большим количеством очагов, большим преобладанием поверхностной формы базалиомы, значительно чаще рецидивировали после различных методов лечения. Кроме того, у больных синдромом Горлина — Гольтца базалиомы были ассоциированы с пальмо-плантарными вдавлениями, доброкачественными и злокачественными опухолями кожи, одонтогенными кистами и другой костной патологией, заболеваниями глаз, нервной системы, эндокринными и гинекологическими заболеваниями. Проведенные исследования представляют большую ценность, поскольку расширяют представление о клинической картине достаточно редкого онкологического синдрома. Кроме клинкоморфологических данных, были изучены дополнительные критерии дифференциальной диагностики множественных базалиом и синдрома Горлина — Гольтца.

Так, были установлены существенные иммуногенетические различия у больных этими заболеваниями. Иммунофенотипирование антигенов системы HLA I класса, проведенное у 65 больных с множественной базалиомой и 21 — с синдромом Горлина — Гольтца и II класса — у 20 с множественной базалиомой и 17 с синдромом Горлина — Гольтца, позволило ус-

тановить, что опорными в диагностике синдрома Горлина — Гольтца являются следующие критерии: наследственность, особенности клиники, наличие сопутствующей базалиомам патологии органов и их систем, а также наличие HLA A10 и B14 при отсутствии HLA DR1. На основании проведенных исследований нами впервые был предложен и запатентован новый метод дифференциальной диагностики синдрома Горлина — Гольтца, основанный на обнаружении у больных HLA A10.

В клинике также продолжались исследования по изучению редкой опухоли эпителиального происхождения с возможной потенциальной опасностью трансформации в плоскоклеточный рак — кератоакантомы. В настоящее время разрабатывается экспериментальная модель этого заболевания, изучаются клиничко-морфологические и иммуногистохимические характеристики данной опухоли, новые подходы к терапии.

В группе больных злокачественными новообразованиями кожи значительный удельный вес занимают больные лимфопролиферативными заболеваниями с преимущественной локализацией в коже. Исследования последних лет показали, что эти опухоли с позиции гистогенеза представляют собой злокачественную пролиферацию лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей. В течение 10 лет нами уделялось большое внимание вопросам структуры, динамики заболеваемости ЗЛК в Московской области, анализу причин роста этих опухолей, а также совершенствованию методов диагностики и лечения этой тяжелой патологии.

Анализ заболеваемости ЗЛК проводился в аспекте решения следующих вопросов: 1) установления количества больных ЗЛК, состоящих на диспансерном учете в кожно-венерологических учреждениях Московской области, умерших пациентов и причин смерти; 2). проведения эпидемиологических разработок о заболеваемости лимфомами с учетом экологических особенностей регионов; 3). совершенствования научно обоснованной диспансерной помощи больным ЗЛК.

Было установлено, что к 2001 году в Московской области зарегистрировано 236 больных ЗЛК и ежегодно количество таких больных, находящихся на стационарном лечении, составляет от 3 до 5%, средний интенсивный показатель заболеваемости ЗЛК по Московской области составляет 0,24 на 100 000 тыс. населения, диапазон его колебаний в различные годы составил 0,14-0,33. В последнее время отмечена тенденция к повышению заболеваемости ЗЛК. Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в экологически неблагоприятных районах: Талдомском, Мытищинском, Ногинском, Шаховском, Ленинском.

Анализ заболеваемости ЗЛК позволил определить некоторые клинические закономерности: значительное превышение заболеваемости мужчин, анамнестические указания 54% больных на связь с вредными производственными факторами. Лишь у 26% больных был установлен правильный диагноз ЗЛК при первичном посещении врача. Определены диагнозы, которые ошибочно устанавливались больным ввиду их клинического и гистологического сходства с ранними проявлениями ЗЛК, что стало основанием для разработки критериев ранней диагностики. Определены заболевания, которые составляют группу риска в отношении возможности развития ЗЛК. Выявлено, что диспансерному наблюдению подлежат не

только больные с установленным диагнозом ЗЛК, но и больные с “прелимфомными” заболеваниями. Проведенные исследования легли в основу разработанной научно обоснованной программы диспансерного наблюдения больных ЗЛК.

Поиск методов ранней диагностики ЗЛК являлся одним из важных в научных исследованиях отделения. Наряду с общепринятыми клинико-морфологическими и инструментальными методами были использованы такие современные лабораторные методы исследования, как компьютерная телевизионная морфоденситометрия (КТМДМ) и метод иммунофенотипирования клеточного состава пролиферата опухолей. В диагностике ЗЛК КТМДМ был разработан и изучен совместно с НИИ Физико-химической медицины (Э.М. Коган и соавт.). Объектом исследования являлись препараты мазков крови и лейкоконцентрата. Была применена специальная методика окраски препаратов для выявления интерфазного хроматина. У 105 больных ЗЛК из 200 морфоденситометрических параметров, характеризующих ядра исследуемых клеток, было отобрано 8 наиболее информативных: площадь ядра, фактор формы — отношение площади ядра к его периметру, средняя оптическая плотность ядра, интегральная оптическая плотность ядра, средняя оптическая плотность диффузного интерфазного хроматина, радиус-вектор гранулярной компоненты хроматина. Эти показатели вводились в специально разработанную формулу интегрального показателя.

Проведенные исследования выявили, что использование данного метода наиболее целесообразно у больных эритродермическими вариантами течения ЗЛК, когда в кровь попадает значительное количество лимфоцитов с морфологическими признаками атипии. На метод КТМДМ был оформлен патент “Способ диагностики Т-клеточных лимфом кожи”.

Наряду с КТМДМ в течение последних 5 лет в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии был внедрен в практику метод иммунофенотипирования клеточного состава пролиферата в биоптатах кожи из очагов поражения у больных, обследуемых с целью диагностики ЗЛК. Исследования проводились совместно с морфологической лабораторией ОНЦ РАМН. Были выбраны наиболее важные маркеры, которые с помощью моноклональных антител позволяют более достоверно дифференцировать ЗЛК и доброкачественные воспалительные дерматозы, определять ранние иммуноморфологические признаки ЗЛК, а также идентифицировать клетки пролиферирующего клона лимфоцитов, то есть обозначать морфологический тип лимфопролиферативного заболевания. Кроме того, использование некоторых маркеров позволяет оценить степень опухолевой прогрессии, что важно для определения прогноза заболевания.

Определенную диагностическую и этиопатогенетическую значимость имеют исследования последних 5 лет, направленные на изучение уровня инфицированности больных ЗЛК и их родственников человеческим Т-лимфотропным вирусом I типа (HTLV-I). Роль этого вируса в развитии Т-клеточной лимфомы (лейкемии) взрослых доказана и подтверждена обнаружением этого вируса при данной патологии у 100% больных. Что касается кожных форм Т-клеточной лимфомы, то выводы ученых противоречивы. Многолетними исследованиями, выполненными совместно с сотрудни-

ками лаборатории вирусного канцерогенеза РОНЦ РАМН, с применением метода ПЦР с последующей гибридизацией по Саузерну, удалось установить носительство специфических последовательностей вируса HTLV-1 у 40% больных Т-клеточными лимфомами кожи.

Представляют интерес исследования, направленные на выяснение “семейной инфицированности” данным вирусом. Было обследовано 10 членов семьи больных ТЗЛК, у 4 из них удалось обнаружить последовательности вируса HTLV-1 у родственников по прямой линии. Так, в наблюдении тяжело протекающей опухолевой формы ТЗЛК (на коже больного имелось более 100 опухолей) выявлены фрагменты генома HTLV-1 у матери и сына. На основании этих исследований удалось сделать предварительный вывод, что членов семей больных ТЗЛК желательно обследовать на инфицированность указанным вирусом и в случае его выявления такие родственники пациентов должны наблюдаться как суспенциозные в отношении возможности развития ЗЛК. Вирусологические исследования у больных ЗЛК будут продолжены.

Значительный удельный вес в научных исследованиях отделения занимает изучение этиопатогенеза тяжелого онкологического заболевания — саркомы Капоши (СК). Интерес к этому заболеванию обусловлен ростом числа первично регистрируемых случаев, ассоциацией его с иммуносупрессией, которая имеет место у больных, получающих интенсивную иммуносупрессивную терапию, а также самой высокой частотой среди различных опухолей, которые развиваются у больных СПИДом.

Первым этапом исследований было изучение особенностей клинического течения различных типов СК и их ассоциации с предполагаемым этиологическим агентом этого заболевания — вирусом герпеса человека 8-го типа. При этом выделялись следующие клинические типы СК: идиопатический, иммуносупрессивный, СПИД-ассоциированный и эндемический. В результате проведенных в сотрудничестве с лабораторией вирусного канцерогенеза Института канцерогенеза РОНЦ РАМН молекулярно-биологических исследований была показана высокая степень ассоциации вируса герпеса человека 8-го типа с идиопатическим, иммуносупрессивным и СПИД-ассоциированным типами СК. В дальнейшем проводились также исследования возможных путей передачи этого инфекционного агента. Была выдвинута гипотеза о возможности полового пути передачи. С этой целью у 12 пациентов методом ПЦР исследовался эякулят и сок предстательной железы. У 8 из 12 больных удалось обнаружить генетические последовательности вируса герпеса 8-го типа в исследуемом материале, что впервые в нашей стране позволило установить возможность полового пути передачи. Результаты проведенных исследований создают предпосылки для своевременной и целенаправленной первичной профилактики СК.

Учитывая данные зарубежных исследователей о важной роли в патогенезе заболевания нарушений систем клеточного и гуморального иммунитета, мы проводили исследование иммунологического и интерферонового статуса больных различными типами СК с определением динамики показателей в зависимости от типа терапии. Получены данные, позволяющие рассматривать выраженность нарушений системы иммунитета при СК как основной критерий прогноза дальнейшего течения этого заболевания, что легло в ос-

нову разработки алгоритма диагностики. Разработана методика прогнозирования развития иммуносупрессивного типа СК в группах риска (реципиенты почечного аллотрансплантата), основанная на выявлении у пациентов маркеров инфекции вируса герпеса человека 8-го типа.

Наряду с изучением диагностики злокачественных заболеваний кожи в отделении исследовали патогенез хронических, тяжело протекающих дерматозов, таких, как пузырчатка, псориаз, склеродермия.

Так, проводилось углубленное изучение аутоиммунных буллезных дерматозов с целью совершенствования диагностики этих тяжелых заболеваний. Для этого были проведены исследования по усовершенствованию метода иммунофлюоресценции и его модификаций с целью выявления в тканях фиксированных иммуноглобулинов и иммунных комплексов, а также изменений в тканях на молекулярно-биологическом уровне. С помощью модифицированного метода прямой иммунофлюоресценции у больных доброкачественной семейной пузырчаткой Гужеро — Хейли — Хейли выявлен IgG в межклеточных пространствах эпидермиса. Этот иммуноглобулин входит, по-видимому, в качестве антител в состав растворимых иммунных комплексов, исчезающих из срезов при использовании классического метода иммунофлюоресценции благодаря вымыванию в физиологическом растворе при обработке препаратов. Проведенные исследования позволили значительно улучшить качество диагностики буллезных дерматозов.

Кроме того, проводилось изучение синтеза цитокератинов и состояния белков базальной мембраны эпидермиса и сосудов кожи. Так, наиболее резкие изменения целостности коллагеновых волокон благодаря непосредственной фиксации антител в базальной мембране выявлены при буллезном пемфигоиде и только незначительные — при пузырчатке и других буллезных дерматозах. Наиболее выраженные нарушения полимеризации цитокератинов в процессе дифференцировки кератиноцитов выявлены при доброкачественной пузырчатке Гужеро — Хейли — Хейли, токсидермии и псориазе. Результаты этих наблюдений могут быть использованы в качестве дополнительных признаков при дифференциальной диагностике.

К настоящему времени разрабатываются схемы дополнительного иммуноморфологического анализа биопсии кожи и слизистой оболочки с использованием моноклональных и поликлональных антител к антигенам тканевых структур.

В течение последних двух лет в отделении совместно с биохимической лабораторией МОНИКИ при изучении патогенеза некоторых хронических тяжелых дерматозов (псориаз, пузырчатка, ЗЛК) был применен метод кристаллографии с целью исследования построения структур биологических жидкостей при указанных заболеваниях. Предварительные данные изучения кристаллограмм сывороток крови, полученные методом клиповидной дегидротации, позволили выявить нарушение процессов кристаллизации сыворотки крови при всех вышеперечисленных нозологиях в различной степени — от появления патологических элементов до полного нарушения структурирования и аморфизации. Наиболее выраженные нарушения кристаллообразования (полная аморфизация фаций) отмечены у больных с эритродермическими проявлениями при различных дерматозах. Особен-

ности кристаллообразования сыворотки крови у больных хроническими дерматозами могут быть использованы при оценке некоторых сторон патогенеза ряда дерматозов, тяжести состояния больных, назначении адекватной терапии.

Значительный удельный вес в научных исследованиях отделения занимают вопросы изучения новых методов диагностики инфекций, передающихся половым путем (ИППП), особое внимание уделяется проблеме хронических хламидийных уретритов, простатитов и наиболее тяжело протекающего заболевания, обусловленного хламидийной инфекцией, — болезни Рейтера. Актуальность проблемы связана с высокой частотой этих заболеваний, трудностями диагностики, возможностью развития тяжелых инвалидизирующих форм у лиц молодого возраста. Исследования, проведенные совместно с ЦКВИ, позволили выявить некоторые патогенетические механизмы развития болезни Рейтера. В частности, установлена ассоциация противохламидийных IgA в семенной жидкости больных с аутоиммунной фазой развития болезни Рейтера, а также важный для прогноза и лечения факт развития азоспермии у больных с высокой экспрессией в семенной жидкости противохламидийных антител. Проведенные исследования оказались полезными в дифференциальной диагностике болезни Рейтера и других заболеваний, протекающих с поражением суставов.

Представляют интерес иммуноморфологические исследования, с помощью которых удалось показать различный характер распределения иммуноглобулинов в структурах кожи при указанных заболеваниях. Это дало основание использовать этот критерий как дополнительный признак в дифференциальной диагностике болезни Рейтера с другими заболеваниями, протекающими с поражением суставов, в частности с артропатическим псориазом.

За последние 10 лет разработаны и внедрены в практику отделения и кожно-венерологических диспансеров многие современные средства терапии злокачественных новообразований кожи и ИППП. Учитывая, что существующие методы лечения различных форм базалиомы: солитарной, множественной, в том числе при синдроме Горлина — Гольца, часто недостаточно эффективны и не способны предотвращать рецидивы заболевания, в отделении изучалась возможность лечения таких больных одним из новых методов фотохимиотерапии — методом фотодинамической терапии. Данный метод основан на применении современных лазерных технологий в сочетании с фотосенсибилизаторами, которые вводятся в организм пациентов и селективно накапливаются в опухолевой ткани. При этом свет определенной длины волны, взаимодействуя с фотосенсибилизатором, вызывает фотохимическую реакцию, приводящую к гибели опухолевых клеток.

Фотодинамическая терапия применена у 48 больных, из них 31 — с солитарной, у 14 — с множественной базалиомой и 3 — с синдромом Горлина — Гольца. В целом лечению были подвергнуты 224 опухоли кожи. Использовались отечественные фотосенсибилизаторы “Фотогем” и “Фотосенс” и лазерные аппараты “Ауран”, “Металаз-М1”, “ЛД-680-2000”.

Положительный эффект фотодинамической терапии был отмечен в 100% случаев, абсолютной резистентности опухолей к ней не наблюдали. Кли-

ническое и этиологическое излечение констатировано в 87%. На месте бывших очагов после лечения данным методом остаются вполне удовлетворительные в косметическом отношении рубцы или рубцовая атрофия, что особенно важно для больных с базалиомами, расположенными на лице и других открытых участках тела. Улучшение наступило у 12,6% больных, опухоли уменьшились более чем на 50%. Рецидивы в сроки от 1 до 3 лет были отмечены у 2 (3,6%) больных множественной базалиомой.

Таким образом, фотодинамическая терапия с использованием отечественных фотосенсибилизаторов “Фотогема” и “Фотосенса” оказалась высокоэффективной при лечении различных форм базалиомы. Разрабатываются методики ее проведения при первичных и рецидивных злокачественных новообразованиях кожи.

В отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии был впервые в нашей стране разработан и внедрен в практику новый метод фотохимиотерапии — фотоферез для лечения больных ЗЛК. Известно, что ранее для лечения этих заболеваний применялись общепринятые в терапии таких больных методы: цитостатические препараты, кортикостероидные гормоны, лучевая терапия, которые обладают выраженными побочными эффектами.

В основе фотофереза лежит экстракорпоральное ультрафиолетовое воздействие (УФО) на обогащенные моноклеарные клетки крови больного в присутствии фотосенсибилизатора 8-метоксипсоралена как фотоактивного субстрата. Лечение проводится на отечественном приборе “ПРИЗ-2”, разработанном на МПО “Союз” совместно с отделением дерматовенерологии МОНИКИ. Анализ ближайших и отдаленных результатов лечения показал хорошую переносимость процедуры и отсутствие выраженных побочных явлений, которые часто имеют место после проведения химиотерапии и лечения лучевым воздействием. В течение первого месяца после проведения 4 процедур фотофереза отмечалось заметное клиническое улучшение у 92% больных — уменьшение эритемы, инфильтрации кожи и эксфолиации у больных эритродермическими вариантами ЗЛК и уплощение очагов узловатого характера у больных с опухолевой стадией заболевания.

В отделении изучен и внедрен новый метод лимфотропной терапии препаратами-ингибиторами протеолиза (контрикал, гордокс) для лечения больных эритродермическими состояниями (эритродермической формой грибовидного микоза, псориатической эритродермией), показано, что лимфотропное введение существенно повышает терапевтический эффект. В настоящее время эти препараты включаются в программную терапию.

До сегодняшнего дня СК остается неизлечимым заболеванием, все существующие методы терапии СК позволяют достичь лишь более или менее продолжительных периодов ремиссии. Учитывая последние достижения в изучении этиопатогенеза СК, представляется актуальной разработка методов комплексной терапии этого заболевания с использованием не только традиционных цитостатических препаратов, но и иммуностимуляторов и противовирусных агентов. В лечении идиопатического типа СК, развивающегося, как правило, у пожилых пациентов с множественной соматической патологией, на первый план выходит проблема переносимости терапии. В связи с этим нами разработана методика лимфотропного введения цитостатического препарата “проспидин”, которая позволила снизить

курсовую дозу в 2 раза и увеличить продолжительность периодов клинической ремиссии в 1,5-2 раза по сравнению с традиционным внутримышечным введением. Кроме того, в курс терапии был включен препарат рекомбинантного интерферона-альфа — “виферон”, что позволило добиться коррекции иммунологических показателей — основного прогностического фактора дальнейшего течения СК. В терапии иммуносупрессивного типа СК, когда назначение цитостатических препаратов патогенетически не оправдано, лечение проводили на фоне максимально возможного снижения доз иммуносупрессирующей терапии и последовательного применения препарата рекомбинантного интерферона-альфа — “реаферон” и поликлонального иммуностимулятора “циклоферон”. Такой метод позволил добиться не только хороших клинических результатов, но и в значительной мере коррекции иммунологических показателей. В терапии иммуносупрессивного типа СК, развившегося у реципиентов почечного аллотрансплантата, когда активная иммуностимулирующая терапия невозможна, лечение также проводили на фоне максимально возможного снижения иммуносупрессии, назначая проспидин. Это дало возможность достаточно эффективно контролировать опухолевый процесс. При ограниченных очагах поражения любого типа СК до настоящего времени актуальными остаются методы лучевой терапии, в большинстве случаев позволяющие добиться разрешения не только пятнистых и инфильтративных, но и узловых элементов.

С учетом противовирусных, иммуномодулирующих и противоопухолевых свойств препаратов интерфероновой группы, некоторые из них (реаферон, интрон-А) были применены в лечении больных кератоакантомой, которая является редкой опухолью эпителиального происхождения с потенциальной возможностью озлокачествления. Применен метод локального введения указанных препаратов в виде обкалывания вокруг очага поражения. Предварительные данные, полученные у 11 больных, показали высокую эффективность данного метода. Исследования в этом направлении продолжаются.

Значительное место в научных исследованиях отделения занимает разработка новых методов лечения больных акантолитической пузырчаткой. Как известно, традиционно в лечении таких больных применяют высокие дозы глюкокортикостероидных и иммуносупрессивных средств, обладающих выраженными побочными эффектами.

В отделении впервые в нашей стране удалось разработать новый комплексный метод лечения таких больных, включающий применение фотофотолитического метода. Это позволило сократить длительность приема высоких суточных доз кортикостероидных препаратов. В настоящее время с использованием данного метода пролечено 20 больных. Предварительные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости пациентами процедуры фотофотолитического метода, более выраженном и быстром клиническом разрешении процесса, чем при кортикостероидной терапии, а также об иммуномодулирующем эффекте этого метода. Последнее обстоятельство очень важно, так как вульгарная пузырчатка протекает на фоне выраженной иммуносупрессии определенных факторов клеточного иммунитета (Т-супрессоров) и высокой активности гуморального звена иммунитета (Т-хелперов, В-лимфоцитов).

Это приводит к повышенному синтезу иммуноглобулинов и ЦИК, которые откладываются в структурах кожи и определяют феномен акантолиза.

Таким образом, фотоферез оказался методом, который патогенетически обоснован в лечении больных аутоиммунными заболеваниями, поэтому может использоваться в комплексном лечении других заболеваний аутоиммунного характера: склеродермии, тяжелых форм псориаза, болезни Рейтера. В настоящее время возможности применения фотофереза в лечении указанных заболеваний интенсивно изучаются.

В последние 10 лет проведены научные исследования, позволившие значительно расширить возможности лечения ИППП. В отделении разработаны новые методы лечения этих заболеваний:

- лимфотропная терапия различными антибиотиками хронического уретропростатита и болезни Рейтера; метод позволяет значительно улучшить проникновение лечебных препаратов в ткани воспаленной предстательной железы и создать в этом органе более высокую терапевтическую концентрацию, чем при традиционном введении;

- фотоферез в лечении болезни Рейтера;

- антибактериальная терапия хламидиоза у женщин с учетом сочетанного течения хламидийной инфекции и ряда инфекций, вызывающих нарушение микробиоценоза влагалища (метод разработан совместно с лабораторией клинической микробиологии МОНИКИ).

Кроме того, изучена возможность применения в лечении больных хламидиозом нового препарата беталейкина (полный аналог синтезируемого клетками организма медиатора — ИЛ-1-бета, который активирует макрофагально-моноцитарное звено иммунитета, усиливает активность реакций клеточного иммунитета, повышает уровень ИФН-гамма и ФНО-альфа, а также новых антибиотиков-макролидов — вильпрофен и клбакс, фторхинолонов — таваник и авилокс.

Разрабатывается новый способ лечения множественных и внутриуретральных кондилом методом фотодинамической терапии.

Внедрен в практику лечения больных трихомониазом новый противопротозойный и антибактериальный препарат — секнидазол.

Исследована целесообразность применения в терапии больных кандидозом новых противокандидозных препаратов — форкан и флюкостат, которые отличает высокая эффективность, хорошая переносимость больными, а также возможность применения при распространенных формах кандидоза и тяжелых сопутствующих соматических заболеваниях.

В 1995 году в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ совместно с 5 кожно-венерологическими диспансерами Московской области была разработана и реализована программа “Совершенствование диагностики и терапии заболеваний, обусловленных хламидийной инфекцией в Московской области”, которая была инициирована профессором В.А. Молочковым и профинансирована правительством Московской области. Выполнение данной программы позволило существенно улучшить качество диагностики и лечения больных хламидиозом.

С 1998 г. издается новый научно-практический журнал “Российский журнал кожных и венерических болезней” (зам. главного редактора — проф.

В.А. Молочков, отв. секретарь — доцент ФУВ МОНИКИ С.С. Кряжева). За 5 лет существования журнала сотрудниками отделения, наряду со статьями, в которых отражены научные исследования по проблемам диагностики и лечения описанных выше дерматозов и ИППП, было опубликовано около 70 описаний редких клинических случаев заболеваний кожи. Среди них публикации, посвященные таким редким заболеваниям, как болезнь Бехчета, герпетиформное импетиго Гебра, меланоцитарные невусы, ангиоцентрическая лимфома кожи, лимфоматоидный папулез, редкие формы туберкулеза кожи, приобретенный буллезный эпидермолиз, липоидный некробиоз, претибиальная микседема и др.

Таким образом, научные достижения в области совершенствования диагностики и терапии дерматозов и ИППП, разработанные в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ, широко внедряются в практику, и в первую очередь, — в дерматовенерологических учреждениях Московской области.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АУТОИММУННЫХ И ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*В.Я. Неретин, С.В. Котов, С.В. Сучков, О.П. Сидорова, И.Г. Рудакова,
В.Ю. Лиждвой, В.К. Мисиков*

Несмотря на значительное снижение общей заболеваемости, произошедшее в XX столетии вследствие существенного уменьшения инфекционных заболеваний, распространенность инвалидизирующих недугов в популяции не уменьшилась. При этом произошло изменение структуры заболеваемости в сторону преобладания неинфекционных болезней, что обусловлено увеличением роли антропогенного влияния на среду обитания, миграционными процессами, изменением демографической ситуации и др.

В структуре неврологической заболеваемости особое место заняли аутоиммунные болезни, к которым относятся миастения и рассеянный склероз. Среди метаболических поражений нервной системы ведущую роль играет сахарный диабет.

Проблема иммуно-генетического анализа и поиск новых иммунокорригирующих методов лечения рассеянного склероза и миастении, лечения диабетической нейропатии является актуальной и требует дальнейшего исследования. Целью научных разработок клиники неврологии МОНИКИ является повышение эффективности диагностики и лечения этих заболеваний на основе иммунологических характеристик и вклада генетической детерминации.

Миастения является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся слабостью и патологической утомляемостью в результате поражения нервно-мышечной передачи, обусловленного образованием антител к рецепторам ацетилхолина (АТРАХ).

В России до настоящего времени не проводилось определение уровня АТРАХ у больных миастенией. Исследование проводилось совместно кли-