

**ВЕСТНИК
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
научно-практический и информационный журнал**



Главный редактор:

Э. А. Баткаев

Зам. главного редактора:

Н. В. Баткаева

Члены редакционного совета:

Р. М. Абдрахманов

С. В. Батыршина

Ю. С. Бутов

И. В. Виноградов

П. В. Дружинин

А. В. Майорова

С. В. Мураков

О. Н. Померанцев

И. В. Попов

Ю. Ф. Сахно

К. Н. Суворова

М. М. Умаханова

И. А. Чистякова

Учредители:

**Организация Содействия
развитию последипломного
медицинского образования,
медицинской науки и практики
ООО ММП «Венера-центр»**

**Журнал зарегистрирован
в Комитете РФ по печати.**

Свидетельство о регистрации

№ 017 034 от 31.12.97 г.

ISSN 2221-741X

Подписной индекс по каталогу

Роспечати: 80239

Адрес редакции:

107 076, Москва, ул. Короленко, д. 3,

стр. 2, корп. 2, тел./факс 964-46-55

E-mail: dermrudn-fpk@yandex.ru

www.venera-center.ru

Допечатная подготовка —

ЗАО Издательство «Пульс»

Верстка — О. К. Макаренко.

Содержание

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- К. А. Егиазарян, Л. Ж. Атнаева Управленческая культура руководителя, находящегося на государственной службе (на примере системы здравоохранения) 3
- Э. А. Баткаев Нормативно-правовые требования организации косметологической помощи населению. Лицензирование косметологической деятельности 7

ДЕРМАТОЛОГИЯ

- Э. А. Баткаев, И. А. Чистякова, С. К. Пересадина, А. В. Назарова, Е. Н. Лукьянова Диагностика и терапия склеромикседемы Арндта — Готтрона 15

ЛЕКЦИИ

- Э. А. Баткаев Генитальный герпес 20
- Н. В. Баткаева Химические пилинги 24

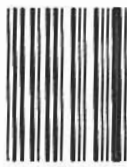
МАТЕРИАЛЫ ВТОРОЙ РОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ» ТЕМА КОНФЕРЕНЦИИ: «ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ»

- А. М. Аванесов, З. Т. Гасанова, Е. Н. Гвоздикова Особенности хирургического лечения некроза альвеолярного отростка верхней челюсти у больной лимфосаркомой (В-зрелоклеточное лимфопролиферативное заболевание) 31
- А. М. Аванесов, Ю. Г. Седов Возможности 3D-технологий в диагностике одонтогенных осложнений у больных с заболеваниями системы крови . . . 31
- Ю. А. Александрова, Е. С. Васильева, Н. Б. Кравцова, О. Н. Журина, В. Б. Скобин, В. Г. Демихов, Е. Ф. Морцакова Коагулологические и генетические исследования в комплексной оценке состояния системы гемостаза у беременных женщин 32
- А. Н. Баландина, Д. М. Полохов, Т. Ю. Полянская, К. Г. Копылов, Е. В. Яковлева, Н. И. Коняшина, А. А. Каргальцев, В. Ю. Зоренко, Ф. И. Атауллаханов Лабораторные методы подбора заместительной терапии у пациентов с гемофилией 33
- М. В. Болотин, А. В. Иванов, А. А. Шарышев Компьютеризированный мониторинг антикоагулянтной терапии 34
- С. А. Васильев, В. Л. Виноградов, М. Л. Маркова Аномалия Мея-Хегглина: клинические особенности 35
- Т. Ц. Гармаева, С. М. Куликов Безопасность — главная тема клинической трансфузиологии 36
- В. И. Гунько, Е. О. Токмаджян, М. В. Езоян Применение метода аутогемотрансфузии для восполнения интраоперационной кровопотери при костно-реконструктивных операциях на челюстных костях 37
- А. А. Кужим, Н. Н. Дрозд, М. А. Торлопов Нейтрализация антикоагулянтной активности сульфатированной целлюлозы, выделенной из *Gossypium hirsutum*, сульфатом протамина *in vitro* и *in vivo* 38

ISSN 2221-741X



9 772221 741000



1 2 0 0 3

С 2010 г. журнал включен в новый перечень периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертационных исследований.

Подписано в печать 20.07.2013 г.

Формат 60x88 1/8. Объем 7,75 п. л.

Печать офсетная. Бумага офсетная № 1.

Отпечатано в типографии РА-принт. Тел.: (495) 743-19-12.

Заказ Тираж 2000 экз.

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

Э. А. Баткаев

Кафедра клинической микологии и дерматовенерологии ФПК МР РУДН, г. Москва

Генитальный герпес (ГГ) — хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем.

Герпетическая инфекция является чрезвычайно широко распространенным заболеванием человека. Она занимает второе место (15,8%) после гриппа (35,8%) как причина смертности от вирусных инфекций (ВОЗ). О высокой распространенности возбудителя — вируса простого герпеса (ВПГ) свидетельствуют сероэпидемиологические исследования, выявившие у 90% взрослых людей антитела в сыворотке крови к ВПГ-1, и у 73% к ВПГ-2, последний преимущественно вызывает развитие генитального герпеса (1,2).

По данным официальной статистики, заболеваемость ГГ в Российской Федерации относительно невысока по сравнению с другими инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), даже несмотря на то, что за период с 1993 г. по 2011 г. она возросла в 2,2 раза, составив в 2011 г. 13,5 на 100 тыс. населения (рис. 1). Это связано с недостаточно полной регистрацией больных ГГ и низкой обращаемости за медицинской помощью при легких клинических формах патологического процесса, которые, кстати, являются самыми распространенными.

Инфицирование ВПГ-1 людей происходит контактным и воздушно-капельным путями, через загрязненные инфекционным агентом предметы обихода, трансплацентарно. Инфицирование ВПГ-2 — преимущественно при генитальных контактах. Входными воротами являются кожа и слизистые оболочки.

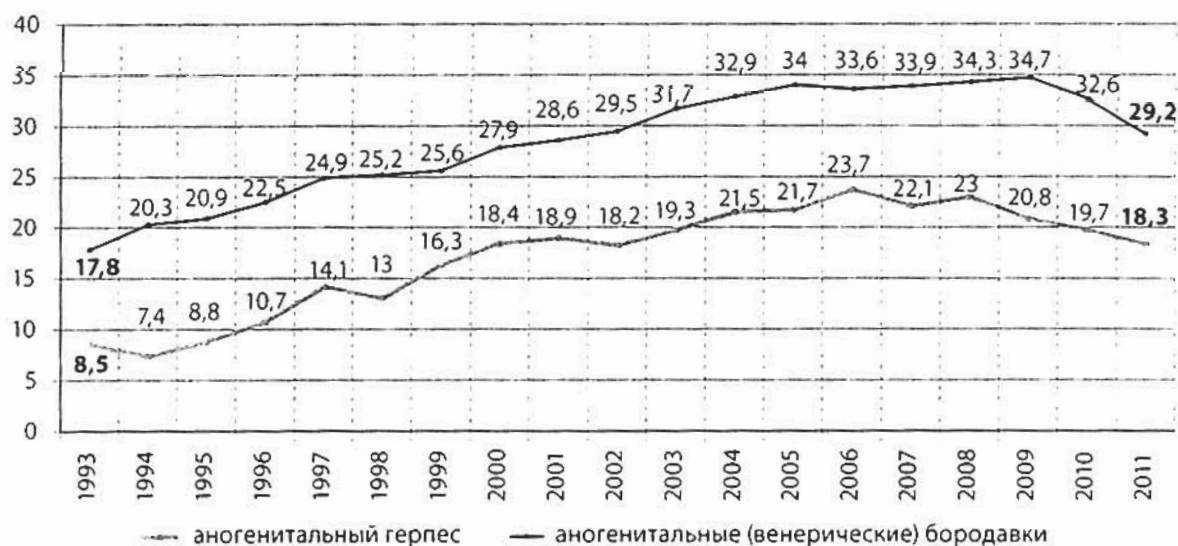
Размножение вируса отмечается в месте внедрения с дальнейшим распространением по нейрогенному, гематогенному и лимфогенному путям.

Клинические проявления герпеса характеризуются многообразием проявлений вследствие нейродерматотропизма ВПГ. Это выражается поражением кожи и слизистых лица, гениталий, нервной системы, глаз, внутренних органов, а также приводит к бесплодию, патологии беременности, гибели плода, неонатальной инфекции, потенцирует рак шейки матки и предстательной железы, создавая серьезные медико-социальные проблемы.

ВПГ относится к группе α -вирусов, размер вирионов составляет в среднем 120—150 им, вирион состоит из трех основных компонентов: нуклеоида, капсида, покрывающего нуклеоид, и липидсодержащей оболочки. Вирион содержит ДНК, белок, спермин, спермидин, лиганды, гликопротеиды.

Вирус размножается в ядре клетки, созревая путем почкования на ядерной мембране. При этом в ядре клетки образуются включения. При переходе из ядра в цитоплазму вирус образует гликопротеино-липоидную оболочку.

В эксперименте установлено, что синтез вирусных белков начинается через 2 часа после заражения. Вирионы появляются уже через 10—15 часов: в период латенции вирионы находятся в нервных клетках региональных ганглиев, что сопровождается потерей оболочки. Лишенные оболочки вирионы пожизненно персистируют в нервных клетках в неактивном со-



- аногенитальный герпес
- - - аногенитальные (венерические) бородавки
- Увеличение на 2,1 раза в 2011 г по сравнению с 1993 г (ПВЧ)
- Увеличение на 2,2 раза в 2011 г по сравнению с 1993 г (ГГ)

Рис. 1. Уровень регистрируемой заболеваемости вирусными ИППП в России в 1993—2011 годах

стоянии, но возможна их реактивация под действием ряда провоцирующих факторов, таких как снижение иммунологической реактивности, переохлаждение, обострение хронических заболеваний, медицинские манипуляции (аборт и др.), стрессы, некоторые физиологические состояния (менструация и др.).

При острых инфекциях вирус выделяется до 12 дня, местные поражения купируются на 20 день. При рецидивах ВПГ выделяется до 4 дней, регресс клинических проявлений наступает на 5—7 день.

Различают два серотипа ВПГ: ВПГ-1, который обычно поражает кожу открытых частей тела (лицо, конечности), слизистую глаз, полости рта, верхних дыхательных путей, и ВПГ-2 — чаще поражающий кожу и слизистые гениталий. Вместе с тем строгой специфичности по фиксации инфекционного процесса, вызываемого ВПГ-1 и ВПГ-2 нет, в ряде исследований установлено, что в последнее десятилетие доля ВПГ-1 при поражении гениталий выросла с 20 до 40%, что объясняется изменением сексуального поведения, популярностью орального секса (4).

Клиника

Характеризуется несколькими формами: первичной, первичной при существующем ГГ, асимптомной и рецидивирующей.

Клинические проявления при первичном ГГ обычно протекают с более выраженной симптоматикой, характеризуются в типичных случаях высыпанием группирующихся везикул на гиперемированной и отечной коже или слизистых оболочках. Содержимое везикул вначале прозрачное, затем становится мутным. Пузырьки ссыхаются с образованием корок. Однако чаще они вскрываются и формируются эрозии с фестончатыми очертаниями, мягким дном, и по истечении определенного периода времени происходит эпителизация очагов. Преимущественно герпетические высыпания у мужчин локализуются на коже внутреннего листка крайней плоти, реже на головке и теле полового члена, у женщин — на слизистой шейки матки, влагалища, коже больших и малых половых губ.

Продолжительность первичного ГГ составляет 2—3 недели. При этом могут возникать общетоксические явления (высокая температура, недомогание, слабость и др.).

Первичный ГГ при существующем герпесе развивается в случае инфицирования больного другим штаммом ВПГ, при этом заболевание протекает с менее выраженной клинической симптоматикой.

Рецидивирующий генитальный герпес (РГГ) характеризуется периодическими обострениями. Считается, что у 10—20% лиц, инфицированных ВПГ, заболевание приобретает рецидивирующее течение. Количество рецидивов обычно достигает 3—10 и более в течение года. Клинические проявления рецидивирующего генитального герпеса (РГГ) по сравнению с первичной формой менее выражены и длятся 5—7 дней.

В 5,4—15% случаев ГГ протекает асимптомно, т. е. без клинических проявлений. У данных больных отсутствуют и субъективные, и объективные проявления заболевания. Вместе с тем ВПГ выделяется из инфицированных клеток как наружных, так и внутренних гениталий. Эти лица являются наиболее частыми основными источниками инфицирования половых партнеров.

Лабораторная диагностика

Выраженный полиморфизм клинических проявлений ГГ, наличие асимптомных (латентных) форм, нередкое сочетание его с другими ИППП обуславливают необходимость лабораторного подтверждения вирусного инфекционного процесса. С этой целью используются современные высокоспецифичные и чувствительные методы диагностики, большинство из которых доступны для лабораторий лечебных учреждений:

1. Вирусологические методы выявления и идентификации вирусов.
2. Молекулярно-генетические методы.
3. Методы выявления антигенов ВПГ (ПИФ, ИФА).
4. Серологические методы выявления антител.
5. Цитоморфологические методы.
6. Иммунологические методы с целью определения иммунного статуса.

Материалом для исследований является содержимое везикул, соскоб со дна эрозий, слизистой оболочки уретры, влагалища, шейки матки, а также пробы крови. Установлено, что в 1,0 мл отделяемого из герпетических пузырьков содержится до 10 инфекционных частиц вируса. При обследовании необходимо учесть, что при острых инфекциях вирус выделяется до 12 дней, при рецидивах — до 4 дней. При асимптомном течении ГГ с целью повышения диагностической ценности исследования целесообразно повторять исследование в течение нескольких дней.

Лечение

Лечение генитального герпеса представляет собой чрезвычайно трудную задачу вследствие формирования у значительной части больных пожизненного латентного и/или рецидивирующего течения инфекционного процесса, что связано с персистенцией ВПГ в организме человека, развитием специфического иммунодефицита. В тоже время, существующие в настоящее время методы лечения не вызывают элиминацию герпесвирусов из организма инфицированных больных.

Показаниями к терапии ГГ являются:

- тяжелое течение первичного ГГ;
- тяжелое течение первичного герпеса при существующем ГГ;
- рецидивирующее течение ГГ;
- асимптомное течение ГГ (при лабораторном подтверждении), послужившее причиной инфицирования сексуальных партнеров;

- поздние сроки беременности при наличии клинического эпизода ГГ с целью профилактики инфицирования плода;
- профилактика рецидивов ГГ у больных с часто рецидивирующим герпесом при подготовке к плановому оперативному вмешательству.

В терапии ГГ в настоящее время выделяются два основных метода лечения: химиотерапия и иммуноотерапия, как правило, дополняющие друг друга и чаще используемые в комбинации.

Целью лечения является подавление репродукции ВПГ в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции.

Выбор методов лечения больных ГГ определяется клинической формой, тяжестью течения инфекционного процесса, состоянием иммунитета, особенностями анамнеза и данными клинико-лабораторного обследования.

Противогерпетическая химиотерапия

На современном этапе имеется целый арсенал лекарственных препаратов, так называемых искусственных (аномальных) нуклеозидов, механизм действия которых направлен на подавление синтеза «дочерних» ДНК ВПГ в инфицированной клетке. Достигается это включением их в цепочку собираемого в ядре ДНК вируса вместо естественных нуклеозидов клетки. Синтез ДНК осуществляется предварительным фосфорилированием нуклеозида ферментами клетки или ВПГ. При этом установлено, что ацикловир в тысячу раз быстрее связывается тимидинкиназой ВПГ, чем клеточным ферментом, что обуславливает их избирательное накопление преимущественно в пораженных герпесвирусами клетках. В дальнейшем ДНК-полимераза вируса ошибочно включает фосфорилированный ацикловир вместо естественного нуклеозида (дезоксигуанозинтрифосфата) в участки синтезируемых «дочерних» вирусных ДНК. Но отсутствие у искусственных нуклеозидов в отличие от естественных 3-гидроксильной группы, посредством которой присоединяются последующие нуклеозиды, приводит к обрыву (блокированию) дальнейшей сборки цепи ДНК. Это происходит в случаях приема ацикловира в первые 1—2 дня начала заболевания. При начале лечения в более поздние сроки аномальные нуклеозиды также включаются в различные участки, чаще в концевые цепи, ДНК ВПГ, что приводит к генному дефекту и нежизнеспособности «дочерних» ДНК, к прекращению репродукции герпес-вирусов (1,2,3,4).

Таким образом, для достижения наиболее выраженного терапевтического эффекта аномальные нуклеозиды целесообразно назначать в наиболее ранние сроки от начала клинических проявлений.

Базисным препаратом аномальных нуклеозидов является ацикловир (зовиракс, ацикловир-акри, валтрекс, фамвир и др.).

Иммуноотерапия

Иммуноотерапия является наиболее естественным методом лечения ГГ, поскольку имеются предпосылки к управлению иммунным ответом.

Противогерпетический иммунный ответ развивается при первом контакте с антигенами ВПГ в течение 14—28 дней, в результате чего в организме инфицированных больных последовательно синтезируются неспецифические альфа-, бета- и гамма-интерфероны, специфические противогерпетические антитела (типоспецифические и гаплотипоспецифические), а также усиливается активность естественных Т-клеток — «киллеров» и высокоспециализированных Т-клеток — «киллеров» (гаплотипоспецифических Т-киллеров). Это позволяет прервать репродукцию ВПГ и привести к клиническому выздоровлению. При реактивации ВПГ (клиническом рецидиве) многокомпонентный иммунный ответ формируется в течение 7—14 дней.

Вместе с тем, многочисленные исследования выявили у больных РГГ наличие специфического иммунодефицита в разных звеньях иммунного ответа, что чаще выражается дефицитом антител — противогерпетических гаплотипоспецифических IgG; дефицитом гаплотипоспецифических Т-киллеров. По-видимому, вследствие этого иммунный ответ оказывается количественно и качественно незавершенным или недостаточно специфичным. И в том и в другом случае герпесвирусы получают дополнительное время на выживание, мутацию и, в конечном счете, латенцию, поскольку иммунная система реагирует только на «свободные» вирусные частицы и/или их антигены, находящиеся во внеклеточном пространстве. Внутри клеток иммунная система действовать неспособна. Это означает, что она не реагирует на латентные герпесвирусы, «укрывшиеся» в нервных клетках. Именно эта способность «прятаться» от иммунной системы объясняет выживание ВПГ в организме инфицированных больных даже при наличии полноценного иммунитета (Хахалин Л. Н., 1997 г.).

В развитии рецидивов ГГ немаловажное значение имеет снижение реактивности иммунной системы, возникающее под воздействием различных экзогенных и эндогенных факторов. Неполюценная ответная реакция иммунитета заключается в недостаточной выработке интерферонов, с последующим формированием неадекватного многокомпонентного специфического иммунного ответа, вследствие чего развивается реактивация ВПГ. Способность интерферонов, являющихся неспецифическим универсальным звеном иммунитета, подавлять сборку белков оболочки, капсида, ДНК-вируса позволяет использовать не только сами интерфероны, но и их индукторы в лечении острого инфекционного процесса, а также в целях профилактики рецидивов.

Учитывая патогенетические особенности герпетической инфекции и ограниченные возможности фармакотерапии, рекомендуется при лечении РГГ применять поэтапную иммуноотерапию. В периоде

обострения с целью подавления репродукции ВПГ в инфицированных клетках целесообразно назначение интерферонов или индукторов интерферонов в течение 10—15 дней в комплексе с аномальными нуклеозидами. Затем продолжить терапию индукторами интерферона в течение 2 месяцев с целью блокирования реактивации ВПГ в периоде ремиссии.

В комплексной терапии генитального герпеса возможно применение иммуномодуляторов (иммуномакс), индукторов интерферона (неовир, гепон, циклоферон), стимуляторов лейкопоза, фагоцитоза (метилурацил, пентоксил, нуклеинат натрия), биогенных стимуляторов, адаптогенов (4). На кафедре накоплен положительный опыт применения препарата Неовир при лечении рецидивирующего генитального герпеса.

Действующим веществом Неовира является оксидигидроакридинилацетат натрия. Неовир обладает противовирусной активностью в отношении ДНК- и РНК-геномных вирусов. Оказывает выраженное противохламидийное действие. Активность препарата связана с его способностью индуцировать образование в организме высоких титров эндогенных интерферонов, особенно интерферона альфа.

В/м введение Неовира в дозе 250 мг по выявленным сывороточным концентрациям интерферона эквивалентно введению 6—9 млн МЕ рекомбинантного интерферона альфа. Неовир также активирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и макрофаги. Проявляет иммуномодулирующую активность, нормализуя баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток. При рецидивах заболеваний Неовир способен снижать продукцию в организме фактора некроза опухолей (ВИЧ-инфекция, герпес) и активировать естественные киллерные клетки (при опухолевых заболеваниях). Значительно повышает активность полиморфноядерных лейкоцитов.

Пик активности интерферонов в крови и тканях наблюдается через 1,5—2 часа (70МЕ/мл) и 2-й пик через 8 часов (110 МЕ/мл) после введения Неовира и сохраняется в течение 24 часов, возвращаясь к исходному уровню через 16—20 часов.

Иммунотерапия	
Интерферон	0,5—1,0 млн. ЕД в/м через день 1—2 недели, затем 1—2 раза в неделю в течение 2—3 месяцев.
Неовир	250 мг внутримышечно через каждые 48 часов № 5 и далее через каждые 3—4 дня № 5.
Панавир	По 5 мл 0,004% р-ра, в/в через каждые 48 часов, № 5—10.
Иммуномакс	По 200 ЕД 1 раз в сутки в/м в 1, 2, 3, 8, 9, 10 сутки лечения, на курс — 6 инъекций.
Эхинацея	По 20—50 капель 3 раза в сутки в течение 1 месяца. При необходимости курс лечения повторяют, но не ранее чем через 1—2 месяца от момента окончания предыдущего курса.
Гепон	Местно, в виде аппликаций (3—6 процедур, через день) на очаги поражений.

Лечение первичного ГГ

Ацикловир-акри назначается по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5—10 дней.

или

Валцикловир 500 мг 2 раза в сутки в течение 5—10 дней

или

Фамцикловир 250 мг 3 раза в сутки в течение 5—10 дней

Наружно крем ацикловир наносится на кожу на места поражений (очаги пузырьковых высыпаний, эрозии и др.) 5 раз в сутки 5—10 дней.

Лечение рецидивирующего ГГ

I этап. Ацикловир-акри назначается по 200 мг 5 раз в сутки, при выраженном иммунодефиците — Ацикловир по 400 мг 5 раз в сутки в течение 5—10 дней.

или

Валцикловир 500 мг 2 раза в сутки в течение 5—10 дней

или

Фамцикловир 250 мг 3 раза в сутки в течение 5—10 дней

и Неовир — 250 мг внутримышечно через каждые 48 часов № 5

II этап. Лечение проводится в течение 2 месяцев после клинического выздоровления. Неовир — 250 мг внутримышечно 1 раз в неделю.

Проводимая комплексная терапия РГГ позволяет получить стойкий терапевтический эффект в 70% случаев.

Лечение асимптомного ГГ проводится по стандартной схеме комплексной терапии РГГ в случае лабораторного подтверждения диагноза.

Лечение беременных обязательно при развитии диссеминированных форм герпетической инфекции (энцефалиты, гепатиты и др.) ацикловиром в стандартных дозах. При первичном ГГ за месяц до родов или рецидиве РГГ за несколько дней до родов показано родоразрешение путем кесарева сечения.

Оценка эффективности лечения

ГГ является пожизненной латентно-рецидивирующей инфекцией. Эффективность лечения оценивается по уменьшению клинических проявлений, снижению частоты и тяжести рецидивов, снижению титра специфических антител.

Опыт применения препарата Неовир при лечении рецидивирующего генитального герпеса

Под наблюдением в течение двух лет находилось 15 больных рецидивирующим генитальным герпесом с давностью заболевания от 1 года до 7 лет. Среди больных были 10 мужчин и 5 женщин в возрасте 25—67 лет. Частота рецидивов в среднем составляла $4,1 \pm 1,1$ раз в год. У всех больных отмечалось существенное снижение показателей интерферонового звена иммунитета с сохранением чувствительности

к Неовиру. Титры альфа- и гамма- интерферонов были значительно ниже нормы ($118 \pm 21,3$ и $11,5 \pm 3,2$ соответственно).

Больным назначался Валцикловир 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, Неовир — 250 мг внутримышечно через каждые 48 часов № 5, а также Аевит, Эссенциале, Ксизал. Наружно на очаги наносился фукорцин и крем Ацикловир.

После достижения ремиссии в течение последующих 2 месяцев назначался Неовир — 250 мг внутримышечно 1 раз в неделю.

Проводимая комплексная терапия РГГ позволила снизить частоту рецидивов в среднем в $2,3 \pm 0,7$ раза (в среднем с 4,1 раз до 1,6 раз в год). Стойкий терапевтический эффект в отмечался в 65% случаев на фоне

выравнивания интерферонового статуса. Частично больным ($n=5$) вследствие развившихся рецидивов назначались повторные курсы аналогичной терапии, сопровождающиеся положительной динамикой.

Литература

1. Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова. М., 2011. С. 356—380.
2. Европейское руководство по лечению генитального герпеса. *Int. J/Std and Aids/2001;12 (3);44—39.*
3. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А. А. Кубановой. М., 2007. 300 с.
4. Справочник по венерологии. Под ред. Э. А. Баткаева. М., 2008, РМАПО.