

- 3** **ТЕЛЕМЕДИЦИНА В ДЕРМАТОЛОГИИ И ДЕРМАТОГИСТОПАТОЛОГИИ В РЕЖИМЕ “STORE-AND-FORWARD”**
(ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ПЕРВОГО АБОНЕНТСКОГО УЗЛА СВЯЗИ)
А.В. Самцов, В.В. Барбинов, Д.В. Казаков, Д.А. Решетник
TELEMEDICINE “STORE-AND-FORWARD” MODE SYSTEM IN DERMATOLOGY AND DERMATOPATHOLOGY
(THE EXPERIENCE OF THE ORGANIZATION OF THE FIRST WORKSTATION)
A.V. Samtsov, V.V. Barbinov, D.V. Kazakov, D.A. Reshetnik
- 6** **НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ ЛИМФОМАХ**
И.А. Ламоткин, Л.И. Фролова
- 13** **СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОДНО-ЛИПИДНОЙ МАНТИИ КОЖИ ПРИ АНТРОПОФИЛЬНОМ ДЕМОДИКОЗЕ**
Г.М. Новиков, О.Е. Акилов, Т.Н. Вохомская, О.Е. Рамазанова
THE STATE OF THE SKIN SURFACE HYDRO-LIPID FILM IN HUMAN DEMODICOSIS
G.M. Novikov, O.E. Akilov, T.N. Vochomskaya, O.E. Ramazanova
- 17** **ПОКАЗАТЕЛИ АУТОИММУННОЙ РЕАКЦИИ НА АНТИГЕНЫ КОЖИ У СПОРТСМЕНОВ**
С. Л. Чернобай, М.Я. Левин
- 19** **КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ НА АКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ IN VITRO В ОТНОШЕНИИ T.RUBRUM**
В.Н.Царев, Ю.Н.Перламутров, А.Г. Муляр, А.В.Терещенко, М.Т.Гасанов, В.И.Чувилкин
- 23** **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАРУЖНЫХ ФОРМ КЕТОКОНАЗОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕРМАТОЗОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ PITYROSPORUM OVALE**
Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский
TOPICAL KETOKONAZOLE IN THE TREATMENT OF DERMATOSES ASSOCIATED WITH PITYROSPORUM OVALE
E.R.Aravijskaya, MD, PhD, E.V. Sokolovsky, MD, PhD
- 25** **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МНОГОСЛОЙНОЙ КУЛЬТУРЫ АУТОЛОГИЧНЫХ КЕРАТИНОЦИТОВ ДЛЯ КОСМЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НОРМО- И ГИПОТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ КОЖИ**
О.С. Озерская
- 27** **ФАМЦИКЛОВИР, АЦИКЛОВИР И ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗА В ТЕРАПИИ ОПояСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ**
Б.Н.Кривошеев, Ю.М.Криницына, Е.Г.Ефремова, А.В.Карпова, О.В.Шкурина
- 31** **СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОЦЕССАХ, ПРОИСХОДЯЩИХ В РАНЕВЫХ ПОВЕРХНОСТЯХ КОЖИ И СПОСОБАХ ИХ КОРРЕКЦИИ**
О.С.Озерская

- 36** **ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**
А.Н. Родионов, Т.С. Смирнова, И.Н. Теличко, Е.В. Ходосевич,
А.А. Готовчиков, А.Н. Проценко, Е.А. Артамонова, О.В. Латий
- 39** **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ СИФИЛИСА**
(по материалам кожно-венерологических диспансеров г. Санкт-Петербурга)
Т.В.Красносельских, Е.В.Соколовский, Г.В.Радовицкая, П.О.Амелина,
А.В.Игнатовский, Е.В.Самойлова
THE PRESENT SITUATION WITH SEROLOGICAL RESISTANCE IN TREATED SYPHILIS
(based on the data of St. Petersburg's Skin and Venereal Diseases Outpatient Clinics)
T.V. Krasnoselskikh, MD, PhD, E.V.Sokolovsky, MD, PhD, G.V.Radovitskaya, MD,
P.O.Amelina, MD, A.V.Ignatovsky, MD, E.V.Samojlova, MD
- 48** **СЛУЧАЙ РАННЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ БОЛЬНОЙ**
А. Н. Родионов, Т. С. Смирнова, И.Н.Теличко, Е. В. Ходосевич,
А. А. Готовчиков, М.В. Качанова, А.В. Стаценко
A CASE OF EARLY NEUROSYPHILIS OF WOMEN WITH HIV-INFECTION
A.N. Rodionov, T.S. Smirnova, I.N. Telichko, E.V. Khodosevich,
A.A. Gotovchikov, M.V. Kachanova, A.V. Statsenko
- 50** **КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДРОСТКОВОГО СИФИЛИСА В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ**
М.С.Полухина, С.И.Данилов
CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF JUVENILE SYPHILIS IN ST-PETERSBURG
M.S. Polukhina, S.I. Danilov
- 53** **НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ СИФИЛИСА**
О.М. Одинак, М.В. Никоненко
VIOLATIONS OF CEREBRAL CIRCULATION AT VARIOUS STAGES OF SYPHILIS
O.M. Odinak, M.V. Nikonenko
- 56** **ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ДИНАМИКИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ С ПОМОЩЬЮ СИНТЕТИЧЕСКОГО ФРАГМЕНТА ТМРА-АНТИГЕНА *T.PALLIDUM***
В.Б. Сбойчаков, А.В. Сухарев, А.М. Иванов, В.Н. Вербов, И.Ю. Крутецкая,
В.Б. Климович, А.А. Колобов, Г.Д. Исмагулова, М.В. Качалова, О.В. Латий
STUDYING OF STRUCTURE AND DYNAMICS OF SPECIFIC IMMUNE RESPONSE WITH THE HELP OF SYNTHETIC FRAGMENT OF *T.PALLIDIUM* ТМРА ANTIGEN IN SYPHILIS PATIENTS
V.B. Sboichakov, A.V. Sucharev, A.M. Ivanov, V.N. Verbov, I.J. Krutetskaja,
V.B. Klimovich, A.A. Kolobov, G.D. Ismagulova, M.V. Kachalova, O.V. Latiy
- 61** **СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ**
А.П. Ремезов
SYSTEM ENZIMOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC CHLAMYDIAL INFECTIONS
A. P. Remezov
- 63** **СОСТОЯНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ МИКРОБИЦИДНОЙ СИСТЕМЫ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**
Б. С. Нагоев, А. В. Самцов, М. О. Гулиев

ТЕЛЕМЕДИЦИНА В ДЕРМАТОЛОГИИ И ДЕРМАТОГИСТОПАТОЛОГИИ В РЕЖИМЕ “STORE-AND-FORWARD” (ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ПЕРВОГО АБОНЕНТСКОГО УЗЛА СВЯЗИ)

А.В. Самцов, В.В. Барбинов, Д.В. Казаков, Д.А. Решетник

TELEMEDICINE “STORE-AND-FORWARD” MODE SYSTEM IN DERMATOLOGY AND DERMATOPATHOLOGY (THE EXPERIENCE OF THE ORGANIZATION OF THE FIRST WORKSTATION)

A.V. Samtsov, V.V. Barbinov, D.V. Kazakov, D.A. Reshetnik

SUMMARY: The off-line call station, being operated according to the “store-and-forward” scheme, was designed and put into practice in the Dermatology Clinic in order to arrange telemedicine consultations on dermatology and dermatohistopathology. 74 patients participated in experimental consultations on dermatology and dermatohistopathology. Based on a comparison with the traditional method of face-to-face office visits (personal contact between a patient and a consultant) the accuracy of teliagnosis was determined, and it amounted to (99,3%). The feasibility of using the proposed technology, aimed at the delivery of professional consulting dermatologic care to remote areas, was completely proved.

Key words: telemedicine – teledermatology – teledermatopathology – “store-and-forward” systems

РЕЗЮМЕ: Разработан и внедрен в практику работы городского кожно-венерологического диспансера абонентский узел связи для организации телемедицинских консультаций в дерматологии и дерматогистопатологии, работающий в режиме “store-and-forward”. Проведены опытные телеконсультации 74 пациентов. Определена точность постановки теледиагноза на основе сравнения с традиционным методом непосредственного общения консультанта с больным, которая составила (99,3%). Доказана возможность использования предложенной технологии для организации высокоспециализированной консультационной дерматологической помощи в отдаленных районах страны.

Ключевые слова: телемедицина – теледерматология – теледерматопатология – системы “store-and-forward”

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

А.В. Самцов,
В.В. Барбинов,
Д.В. Казаков

Крымский городской
кожно-
венерологический
диспансер, г. Крымск,
Краснодарский край
Д. А. Решетник

Department
of Dermatovenereology
of the Medical
Military Academy,
St. Petersburg

A.V. Samtsov,
V.V. Barbinov,
D.V. Kazakov,
Krymsk Regional
Dermatovenereological
Clinic
D.A. Reshetnik

ВВЕДЕНИЕ

Телемедицина – одно из современных технических средств, применяемое для оказания медицинской помощи или учебно-образовательных целей на удалении от пациента или обучаемого медицинского специалиста, которое разрабатывается и совершенствуется уже в течение 40 лет.¹ Необходимость ее развития связана с неравномерным территориальным распределением высококлассных специалистов, недостаток которых в отдаленных регионах планеты вызывает отсутствие в них специализированной медицинской помощи. Телекоммуникация стала в настоящее время столь важным экономическим и общественным явлением, что практически может считаться ключевым словом информационного общества. Однако, только бурное развитие относительно дешевой компьютерной и коммуникационной техники привлекло внимание служб здравоохранения к возможности обеспечения доступности специализированной медицинской помощи в отдаленных и изолированных районах. Тем не менее, в сфере клинической медицины, на сегодняшний день, как в России, так и за рубежом, пока еще отсутствует особая готовность использовать современные формы телекоммуни-

кации. Это обусловлено отнюдь не консервативностью потенциальных пользователей, а скорее недоразвитостью необходимой инфраструктуры, недостаточной обеспеченностью соответствующим оборудованием и финансовыми проблемами, связанными с дороговизной его использования.²

Из четырех главных направлений телемедицины (телеконсультация, телеконференция, телеприсутствие и телехирургия) первое нашло прочное применение в дерматологии. Накопленный опыт в организации телеконсультаций показал, что консультации в области дерматологии составляют от 20 до 40% среди всех медицинских консультаций, что объясняется значительно большим значением визуального анализа клинической картины в постановке дерматологического диагноза, нежели интерпретации лабораторных тестов.³ Главным же специализированным методом, значительно повышающим эффективность дерматологических консультаций, является патоморфологическая диагностика дерматозов, которая также осуществляется на основе визуального анализа изображения гистологического препарата кожи, а следовательно, может использоваться для консультаций на расстоянии телепатологические системы.

Современные телевидеосистемы классифицируются на два типа. К первому относятся так называемые системы "live, real-time" (LRT) или "face-to-face" (FTF). Они обеспечивают проведение консультаций в реальном масштабе времени, что позволяет видеть пациента, проводить его осмотр и опрос. Недостатками этих систем является высокая себестоимость консультации (свыше 1500 долларов США) при невысоком качестве "живых" изображений, что поэтому еще требует дополнительной пересылки высококачественных цифровых неподвижных изоб-

ражений.^{4,3,2,5,6} Второй тип телеконсультационных видеосистем ("store-and-forward" (SAF)) обеспечивает отсроченную во времени передачу цветных статичных изображений пациента с сопровождающей их текстовой информацией. Эти системы лишены возможности живого общения консультанта с больным, однако характеризуются высоким качеством передаваемых изображений и низкой себестоимостью консультации. Для обеспечения высокой эффективности телеконсультаций они требуют специализированного программного обеспечения (электронных историй болезней) и выполняют роль консультаций не пациента, а не лечащего врача, что обеспечивает конфиденциальность передаваемой информации.^{5,4,6} Этот тип систем уже начал широко применяться как в теледерматологии, так и в телепатологии.^{5,4,6} Тем не менее, упоминания в литературе о разработанных SAF-системах в дерматогистопатологии, объединяющих теледерматологию и телепатологию единым оборудованием и программным обеспечением, мы не встретили.

Целью нашего исследования явилось создание абонентского узла связи для организации телемедицинских консультаций в дерматологии и дерматогистопатологии, работающего в режиме SAF и использующего в работе преимущественно отечественное оборудование. Особое значение уделялось оценке точности постановки диагноза с помощью предложенной технологии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для развертывания абонентского узла связи в кожно-венерологическом диспансере использовали: цифровой фотоаппарат "Canon 2500" (Япония), отечественную телемедицинскую микроскопическую систему "ТММС" (ООО "МИКС", Санкт-Петербург), включающую в себя микроскоп "МИКМЕД-2", сопряженную с ним цифровой телевизионную камеру и компьютер Pentium-III, а также разработанное нами специализированное программное обеспечение "ТЕЛЕДЕРМАТОПАТОЛОГ" (см. рисунок 1). Цветные компьютерные изображения пациентов и гистологических препаратов кожи, выполненных в патологоанатомическом отделении, вводили в программу "ТЕЛЕДЕРМАТОПАТОЛОГ", содержащую электронную дерматологическую историю болезни, построенную на основе экспертного анализа элементов кожной сыпи. Информация обрабатывалась программой и отправлялась по электронной почте из диспансера специалистам кафедры кожных и венерических болезней ВМедА, которые выставляли окончательный диагноз и давали рекомендации по лечению и ведению больных. В последующем те же больные были осмотрены и изучены консультантом повторно непосредственно в диспансере для определения точности теледерматологического диагноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основе внедренной технологии нами были проведены 74 телемедицинские консультации (см. таблицу 1). Оказалось, что изменение или уточнение диагноза потребовалось в 2 случаях (2,7%). При этом, изменение в диагнозе в одном из случаев было связано с ошибкой в правильности проведения фотопрезентации.

Рисунок 1

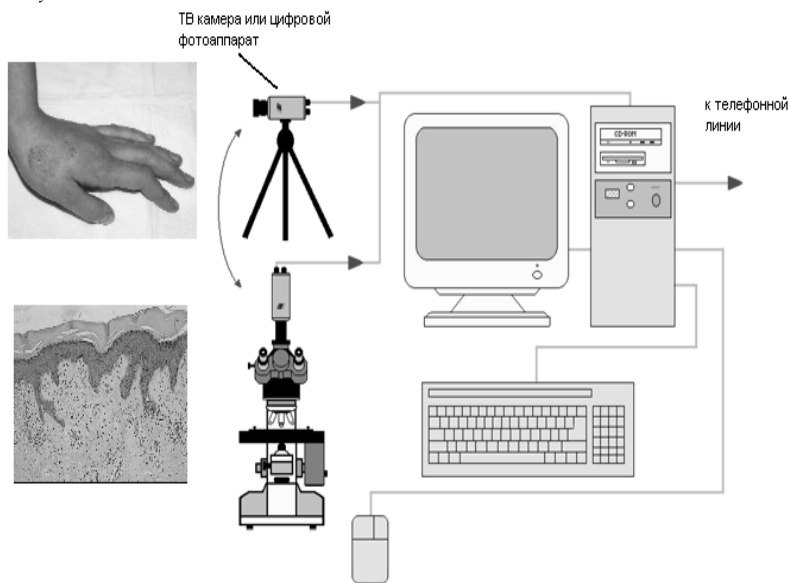


Таблица 1 Контигент проконсультитрованных больных и эффективность теледиагностики

Теледиагноз	Подтверждение диагноза	Изменение диагноза
Лимфома кожи	++	
Вульгарный псориаз	+++++++	
Бляшечный параспориоз	+	
Параспориоз лихеноидный	+	
Плоскоклеточный рак	+	
Актинический кератоз	+	
Себорейный кератоз	+++	
Септический васкулит		+
Атопический дерматит	++	
Диффузный нейродермит	+++	
Ограниченный нейродермит	+	
Склеродермия	+	
Вульгарный ихтиоз	+	
Базалиома	+	
Витилиго	+++++	
Патомимия	+	
Очаговая алопеция	+++	
Дерматит	+++	
Рожа	+	
Баланопостит		+
Фотодерматоз	+	
Себорея и вульгарные угри	+++	
Кератодермия	+++	
Фиксированная токсидермия	+	
Стрии	+	
Красная волчанка	+	
Буллезный эпидермолиз	+	
Фурункулез	++	
Розовые угри	++	
Демодикоз	++	
Красный плоский лишай	++	
Экзема и экзематид	+++++++	
Бородавki	++	
Невусы	++++	

Таким образом, разработанный и внедренный нами абонентский узел связи позволяет обеспечить достаточно высокую точность в постановке клиничко-гистологического диагноза (99,3%). Установленная диагностическая ошибка, тем не менее, меньше той диагностической ошибки, которая наблюдалась в кожновенерологическом диспансере, где точность предварительных диагнозов составила 74,3%. Повышение точности диагностики в диспансере на 25%, вследствие внедрения данной отечественной технологии, значительно повышает эффективность его работы и не уступает результатам аналогичных зарубежных исследований.⁶ Нам представляется, что предложенная технология может использоваться для организации высокоспециализированной консультационной дерматологической помощи в отдаленных районах страны, что на современном этапе развития медицины является весьма актуальной проблемой.

- 1 Jerant AF. Fundamentals of telemedicine. *Military Medicine* 1997;162(4):304-309.
- 2 Feussner H, Siewert JR. Telemedizin – technische Möglichkeiten und sinnvolle Anwendung. *Chirurg.* 1996;67:984-988.
- 3 Walters TJ. Deployment telemedicine: the Walter Reed army medical center experience. *Military Medicine* 1996;161(9):531-536.
- 4 Hassol A. Surprises from the rural telemedicine survey. *Telemedicine Today* 1996;4(6):5-6.
- 5 Calcagni DE et al. Operation joint endeavor in Bosnia: telemedicine systems and case reports. *Telemedicine Journal* 1996;2(3):211-224.
- 6 High WA et al. Assessment of accuracy of low-cost store-and-forward teledermatology consultation. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(5):776-783.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ ЛИМФОМАХ

И.А. Ламоткин, Л.И. Фролова

РЕЗЮМЕ: С целью повышения диагностической точности при оценке неспецифических поражений кожи при лимфомах, авторы модифицировали классификацию, предложенную Ю.Я. Ашмариным (1972 г.) для систематизации данных изменений кожи при всех формах гемобластозов, дополнив ее изменениями кожи, характерными для злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Целесообразно выделять следующие группы: аутоксического происхождения, обусловленные нарушением кроветворной функции и изменениями в первичном или вторичном звеньях гемостаза, обусловленные первичным и вторичным иммунодефицитом, обусловленные проводимым лечением.

Часто лимфомы могут обнаруживать себя поражениями кожи аутоксического генеза. В связи с чем знание особенностей этих клинических проявлений позволяет заподозрить и вовремя диагностировать заболевание. На II, III, IV стадиях опухолевой пролиферации наибольшее число повреждений кожи вызвано действием проводимого лечения. На IV стадии опухолевого процесса преобладают кожные изменения, которые обусловлены нарушением кроветворной функции и изменениями в первичном или вторичном звеньях гемостаза.

Ключевые слова: лимфомы, неспецифические поражения кожи.

Целью нашего исследования было изучение неспецифических поражений кожного покрова у больных с лимфомами, нозологические формы которых выделяли в соответствии с пересмотренной Европейско-американской классификацией лимфоидных опухолей (A Revise European-American Classification of Lymphoid Neoplasms – REAL) (1994 г.).³ При ее создании учитывались результаты современных методов исследования (морфологических, иммунологических, молекулярно-биологических и цитогенетических). В ней выделены отдельные нозологические формы соответственно тропизму опухолевых клеток и преимущественному поражению отдельных органов.

При всех формах В- и Т-клеточных лимфом и лимфогранулематозе (ЛГМ) наблюдаются неспецифические поражения кожи. Изучение этих изменений позволяет расширить и уточнить наши представления о данной группе заболеваний.

Согласно классификации Ю.Я. Ашмарина (1972 г.)² неспецифические поражения кожного покрова при всех гемобластозах подразделяются на токсико-аллергические (кожный зуд, гиперпигментация, буллезные, уртикарные и эритематозные), обусловленные недостаточностью кроветворения (геморрагический синдром, бледность и желтушность кожи), обусловленные снижением общей и иммунологической сопротивляемости организма (гнояничковые, грибковые и вирусные заболевания), связанные с проводимым лечением (гиперпигментация, выпадение волос, акнеподобные высыпания, дерматиты и изъязвления кожи). Однако данная классификация в настоящее время требует дополнений и модификаций.

Мы наблюдали 171 пациента со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, из них с ЛГМ – 66, с В-клеточными лимфомами – 33, с Т-клеточными лимфоидными опухолями – 72 человека. Все больные обследованы в условиях специализированных отделений Главного военного клинического госпиталя имени Н.Н. Бурденко. Пациенты неоднократно находились на стационарном лечении, что позволило оценить изменения кожи на различных стадиях опухолевого процесса.

Количество случаев неспецифических поражений кожи было больше, чем общее число больных. Это вызвано тем, что на разных стадиях опухолевого процесса возникали различные дерматологические изменения у одних и тех же пациентов.

Неспецифические поражения кожи при ЛГМ (болезни Ходжкина). По данным литературы специфическое поражение кожи при болезни Ходжкина встречается в 0,5% случаев, а неспецифическое – в 30-50%.⁵

Поражение кожи, зависящее от воздействия аутоксикозов проявляется кожным зудом, нередко являющимся единственным симптомом заболевания, который чаще начинается на нижних конечностях, а затем распространяется на все тело.^{4, 5} Он может возникать на разных этапах развития болезни, иногда даже до появления других признаков болезни. Для ЛГМ характерно упорство и постоянство зуда, локализующегося преимущественно на туловище или конечностях и имеющего зональный характер, что связано не столько с общей интоксикацией организма, сколько с рефлекторными влияниями сегментарного характера. Кожный зуд может способствовать выявлению скрытых, латентных локализаций опухолевого процесса. Интенсивность зуда может меняться в течение суток и в различные периоды заболевания. Ослабление или прекращение его свидетельствует об улучшении состояния больного, а усиление зуда свидетельствует об обострении болезни. Сохранение его, несмотря на улучшение общего состояния пациента и уменьшение лимфатических узлов почти всегда отмечается при скором рецидиве болезни.¹

Наблюдали 16 человек с кожным зудом, который в семи случаях развился в дебюте болезни, а в девяти – на поздних стадиях ЛГМ. Он начинался у девяти больных на нижних конечностях (преимущественно в области голеней), у пяти на верхних конечностях и животе, а у двух он изначально был распространенным. В дальнейшем, по мере прогрессирования опухолевого процесса зуд становился универсальным. Его интенсивность была различной, от умеренного до мучительного. Ослабление или прекращение

Главный военный
клинический госпиталь
имени Н.Н. Бурденко,
г. Москва
И.А. Ламоткин,
Л.И. Фролова

зуда отмечалось в периоды ремиссий, иногда он существовал постоянно. Какой-либо корреляционной зависимости между возникновением зуда и гистологическим типом ЛГМ, а также локализацией очагов неоплазии, обнаружено не было.

Если к зуду присоединяются пруригинозные узелки, то клиническая картина кожного поражения приобретает черты пруриго. Очаги поражения локализуются преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей и на туловище. Они мелкие, величиной до 2-3 мм в диаметре, красноватого цвета, расположены на слегка воспаленном, изредка уртикарном основании. Иногда они бледны и определяются лишь осязанием, могут быть в виде серопапул. Данные высыпания выявили у четырех пациентов на II, III и IV стадиях заболевания. Эти пруригинозные очаги поражения возникали, как правило, у больных при рецидиве ЛГМ.

Буллезные, уртикарные и эритематозные высыпания при болезни Ходжкина наблюдаются крайне редко.¹

У трех обследуемых в дебюте заболевания обнаружили крапивницу. Гистологические варианты болезни Ходжкина были различными (2 – лимфоидное преобладание и 1 – смешанно-клеточный). В последующем уртикарные высыпания возникали при рецидиве и исчезали в ремиссии.

При болезни Ходжкина отмечается изменение окраски кожного покрова, которое на всем протяжении или частично имеет то подчеркнуто смуглый, то серовато-бурый оттенок. Данное изменение цвета кожи иногда проявляется в начале заболевания, но чаще – в разгар болезни. Характерной особенностью гиперпигментации является большая ее стойкость. Наличие пигментации при ЛГМ может симулировать болезнь Аддисона. При сочетании пигментации и зуда обычно поражаются медиастенальные и забрюшинные лимфатические узлы.^{1, 5}

У четырех наших больных с разными гистологическими типами ЛГМ отмечалась гиперпигментация. Она возникла в одном случае в дебюте болезни и носила ограниченный характер. Очаги поражения локализовались в подкрыльцовых впадинах, на половых органах и животе. У трех других пациентов гиперпигментация была диффузной и появилась на III и IV стадиях ЛГМ. Раз возникнув, гиперпигментация существовала на всем протяжении болезни.

Отдельные авторы обнаруживали неспецифическое поражение кожи в виде рецидивирующей узловатой эритемы. Высыпания возникали, как правило, за 1-3 месяца до рецидива ЛГМ.¹⁰

По литературным данным имеется сочетание болезни Ходжкина с дерматозом, обусловленным линейным отложением в коже иммуноглобулина А.⁹

При ЛГМ отмечают алопецию, которая возникает как следствие ихтиозиформной атрофии кожи или эндокринопатии.⁵

Для оценки второй группы поражений кожи мы предлагаем термин “обусловленные нарушением кроветворной функции и изменениями в первичном и вторичном звеньях гемостаза”. Это название раскрывает механизм возникновения данных неспецифических кожных изменений. Данные поражения кожного покрова диагностировали в 44 слу-

чаях. Желтушность кожи, связанную с гемолитической анемией, отмечали у десяти пациентов. По этой же причине у 22 обследуемых выявили на разных этапах болезни Ходжкина бледность кожи. У двенадцати человек появились геморрагические высыпания, которые были обусловлены развитием диссеминированной внутрисосудистой свертываемости (ДВС-синдром) (геморрагии в виде петехий и экхимозов) или тромбоцитопении (геморрагии в виде петехий). Возникновение этих поражений кожи связано с опухолевой прогрессией и выявляли, как правило, в III и IV стадиях заболевания.

Для систематизации инфекционных кожных поражений мы предлагаем термин “обусловленные первичным и вторичным иммунодефицитом”. Эти изменения определены у пяти больных. В одном случае диагностировали руброфитию ногтей и кожи стоп, во втором – распространенную стрептостафилодермию. Эти поражения кожи возникали на III и IV стадиях ЛГМ. В терминальном периоде у трех пациентов отмечали генерализованную герпетическую инфекцию с поражением кожи, подкожной клетчатки в области грудной клетки (язвенно-некротическая форма), легких и перикарда. Это интеркуррентное заболевание послужило причиной смерти больных.

У многих обследуемых отмечали изменения кожного покрова, связанные с проводимым лечением. У трех больных кортикостероидная терапия вызывала появление акнеподобных высыпаний, которые разрешались после отмены этих препаратов, у двух пациентов при длительном лечении преднизолоном развилась диффузная атрофия кожи. Проведение полихимиотерапии (ПХТ) в некоторых случаях осложнялось постцитостатической энтеропатией, которая сопровождалась малабсорбционным синдромом и дисбактериозом. На этом фоне, преимущественно после повторных курсов цитостатической терапии, у двух пациентов наблюдали ихтиозиформную атрофию кожи. Она развивалась на III и IV стадиях ЛГМ. Поражение кожи локализовалось преимущественно в области нижних конечностей. Кожный покров был сухим и покрыт тонкими плотно прилегающими чешуйками, между которыми имелись мелкие трещины в виде красных полос. Данные клинические проявления напоминали вульгарный ихтиоз. Ихтиозиформную атрофию кожи при лимфомах также наблюдали другие авторы.⁵ Использование цитостатических препаратов в двух случаях осложнилось токсикодермией и еще в двух случаях – диффузной алопецией. На фоне проводимого лечения у трех больных развилась постцитостатическая панцитопения и появились бледность кожи и геморрагические высыпания. У 14 человек диагностировали поражения кожи, связанные с проводимой лучевой терапией. Лучевые дерматиты возникли у восьми обследуемых в конце курса лечения или же в течение первых недель после завершения данной терапии. Язвы или некроз на месте облучения возникли у двух больных через 4 и 6 лет, атрофия кожи – у четырех пациентов через 6-8 лет, гемангиома – у одного человека через 10 лет и в последнем случае базальноклеточный рак кожи через 24 года после завершения этого лечения. Возникновение этих лучевых повреждений стало возможным при превышении

толерантности облучаемой ткани. Такие поражения кожи после рентгенотерапии отмечали и другие авторы³ (табл. 1).

На основании проведенных исследований выявлено, что среди неспецифических изменений кожного покрова преобладают те, которые обусловлены нарушением кроветворной функции и изменениями в первичном и вторичном звеньях гемостаза. Геморрагический диатез наблюдается лишь у тяжелых больных, главным образом, в терминальном периоде болезни. Часто в дебюте ЛГМ отмечаются кожный зуд, крапивница или гиперпигментация. Зуд чаще локализуется на конечностях, преимущественно на голенях. Гиперпигментация чаще бывает диффузной, реже – локальной (в области живота и конечностей). Изменение окраски кожи при болезни Ходжкина отличается большой стойкостью. Знание особенностей этих клинических проявлений позволяет заподозрить и вовремя диагностировать болезнь Ходжкина. На II, III и IV стадиях опухолевой пролиферации наибольшее число повреждений кожи вызвано действием проводимого лечения. Изучая причины возникновения этих изменений, можно в дальнейшем избежать их. Взаимосвязи между возникновением поражений кожи и наличием какого-либо гистологического типа ЛГМ, а также локализацией очагов неоплазии, выявлено не было.

Неспецифические поражения кожи при В-клеточных лимфомах. Нами изучены неспецифические поражения кожи у 33 пациентов с В-клеточной лимфомой (В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ) – 16, иммуноцитомы – 1, лимфома из клеток мантийной зоны – 3, фолликулярная лимфома – 6, из них 5 человек с первичным специфическим поражением кожи, лимфома из клеток маргинальной зоны – 3, множественная миелома – 2, диффузная крупноклеточная лимфома – 2).

В первую группу вошли больные с изменениями кожи аутотоксического происхождения (кожный зуд, пруриго, эритродермия, алопеция).

У четырех человек с В-ХЛЛ на III стадии опухолевого процесса появился кожный зуд. Он локализовался на нижних конечностях, преимущественно в области голени. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания зуд стал универсальным. Его интенсивность была умеренной. Ослабление или прекращение зуда отмечали в период ремиссии.

У одной больной с диффузной крупноклеточной лимфомой на III стадии заболевания развился пруригинозный симптомокомплекс. Очаги поражения были представлены мелкими папулами до 2-3 мм в диаметре, красноватого цвета, со скоплением серозной жидкости в верхнем отделе элементов. Они локализовались преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей. Кроме того, у этой пациентки отмечали распространенные уртикарные высыпания. Данные изменения кожи возникали у нее в период рецидива опухолевого процесса.

У одной больной с лимфомой из клеток мантийной зоны заболевание дебютировало эритродермией и увеличением подмышечных лимфатических узлов слева. Данное поражение кожи сопровождалось сильным зудом. На основании дерматологического статуса и результатов гистологических исследований эти изменения были расценены как паранеопластическая эритродермия при злокачественном лимфопротрофиеративном заболевании. После проведения первого курса ПХТ по программе СОР в стандартных дозах очаги поражения исчезли.

В эту группу мы включили больного, страдающего лимфомой из клеток маргинальной зоны с первичным поражением щитовидной железы. После тиреоидэктомии и удаления

Таблица 1 Взаимосвязь неспецифических изменений кожи со стадиями опухолевого процесса

Изменения кожи	Распределение больных по стадиям					Общее число случаев
	Дебют болезни	I	II	III	IV	
1. Обусловленные действием аутотоксинов						
Кожный зуд	7	2	3	3	1	16
Пруриго	-	-	2	1	1	4
Крапивница	3	-	-	-	-	3
Гиперпигментация						
- локализованная	1	-	-	-	-	1
- диффузная	-	-	-	2	1	3
2. Обусловленные нарушением кроветворной функции и изменениями в первичном и вторичном звеньях гемостаза						
Желтушность (гемолитическая анемия)	-	-	-	-	10	10
Бледность (гемолитическая анемия)	-	5	1	5	15	22
Геморрагии (ДВС-синдром или тромбоцитопения)	-	-	-	-	12	12
3. Обусловленные первичным и вторичным иммунодефицитом						
Руброфития кожи и ногтей стоп	-	-	-	1	-	1
Распространенная стрептостафилодерм	-	-	-	-	1	1
Опоясывающий лишай	-	-	-	-	3	3
4. Обусловленные проводимым лечением						
<i>Действием кортикостероидных препаратов</i>						
· акнеподобные высыпания	-	-	1	2	-	3
· диффузная атрофия кожи	-	-	1	1	-	2
<i>Действием цитостатиков</i>						
· ихтиозиформная атрофия кожи	-	-	-	1	1	2
· токсикодермия	-	-	1	1	-	2
· алопеция	-	-	-	1	1	2
· бледность и геморрагии	-	-	-	2	1	3
<i>Действием лучевой терапии</i>						
· дерматиты	-	2	4	1	1	8
· язвы или некроз	-	1	1	-	-	2
· локальная атрофия	-	-	1	2	1	4
· доброкачественная опухоль (гемангиома)	-	-	-	1	-	1
· злокачественная опухоль (базально-клеточный рак)	-	-	-	-	1	1
Итого	11	6	15	19	47	98

клетчатки шеи с увеличенными лимфатическими узлами у данного пациента развилась очаговая алопеция. Она существовала в течение всего периода наблюдения за больным (8 лет).

Неспецифические изменения кожного покрова, обусловленные нарушением кроветворной функции и изменениями в первичном и вторичном звеньях гемостаза, диагностировали в 19 случаях. Четыре пациента имели желтушность, а шесть – бледность кожи, вызванные гемолитической анемией. У девяти человек наблюдали геморрагические высыпания, которые были обусловлены развитием ДВС-синдрома (геморрагии в виде петехий и экхимозов) или тромбоцитопении (геморрагии в виде петехий). Возникновение этих кожных поражений связано с опухолевой прогрессией и выявляли их, как правило, на III и IV стадиях заболевания.

К третьей группе относятся изменения кожи, обусловленные первичным и вторичным иммунодефицитом. По литературным данным у больных с В-ХЛЛ часто встречаются инфекционные поражения кожи. Диагностируются хронические стафилококковые пиодермии, особенно в области бороды и усов, а также опоясывающий лишай.^{2, 7} При множественной миеломе вследствие снижения преимущественно гуморального иммунитета часто встречаются инфекции, вызванные золотистым стафилококком. Вторичные инфекции при специфических поражениях кожи обусловлены разрушением дерматологического барьера.⁴ С этими поражениями мы наблюдали 6 больных. В одном случае у больного с В-ХЛЛ на IV стадии опухолевого процесса диагностировали рожа носа. У двух пациентов с той же нозологической формой в терминальном периоде на фоне кандидозного сепсиса и септикопиемии возникло стафилококковое поражение кожного покрова.

Оно было представлено множественными абсцессами. Два больных с В-ХЛЛ имели простой пузырьковый лишай, у одного из них он возникал дважды на разных стадиях болезни. У больного с диффузной крупноклеточной лимфомой отметили опоясывающий лишай в области иннервации крестцовых сегментов слева.

У многих обследуемых отмечали изменения кожного покрова, связанные с проводимым лечением. У трех больных кортикостероидная терапия вызвала появление акнеподобных высыпаний, которые разрешались после отмены этих препаратов, у двух пациентов развилась диффузная атрофия кожного покрова. Проведение ПХТ в некоторых случаях осложнилось постцитостатической энтеропатией, которая сопровождалась малабсорбционным синдромом и дисбактериозом. На этом фоне, преимущественно после повторных курсов цитостатической терапии, у двух пациентов наблюдали ихтиозиформную атрофию кожи. Она развилась на III и IV стадиях лимфопролиферативного процесса. Поражение кожи локализовалось преимущественно в области нижних конечностей. Использование цитостатических препаратов в одном случае осложнилось токсикодермией и у одного обследуемого появилась диффузная алопеция. У двух больных развилась постцитостатическая панцитопения и появились бледность кожи и видимых слизистых, а также геморрагические высыпания. У четырех больных диагностировали поражения кожи, связанные с проводимой лучевой терапией. Лучевые дерматиты возникали в конце курса лечения или же в течение первых недель после завершения данной терапии. Они определялись у двух обследуемых. Атрофия кожи на месте облучения возникла у двух больных через 5 и 6 лет (табл. 2).

Таблица 2 Взаимосвязь неспецифических изменений кожи со стадиями опухолевого процесса

Изменения кожи	Распределение больных по стадиям					Общее число случаев
	Дебют болезни	I	II	III	IV	
1. Обусловленные действием аутоксина						
Кожный зуд	-	-	-	4	-	4
Пруриго	-	-	-	1	-	1
Порционная эритродермия	1	-	-	-	-	1
Очаговая алопеция	-	-	1	-	-	1
2. Обусловленные нарушением кроветворной функции и изменениями в первичном и вторичном звеньях гемостаза						
Желтушность (гемолитическая анемия)	-	-	-	-	4	4
Бледность (гемолитическая анемия)	-	-	1	1	4	6
Геморрагии (ДВС-синдром или тромбоцитопения)	-	-	-	-	9	9
3. Обусловленные первичным и вторичным иммунодефицитом						
Рожа носа	-	-	-	-	1	1
Стафилококковое поражение кожи	-	-	-	-	2	2
Герпес						
- простой	-	-	1	1	1	3
- опоясывающий	-	-	-	-	1	1
4. Обусловленные проводимым лечением						
<i>Действием кортикостероидных препаратов</i>						
· акнеподобные высыпания	-	-	1	1	1	3
· диффузная атрофия кожи	-	-	-	1	1	2
<i>Действием цитостатиков</i>						
· ихтиозиформная атрофия кожи	-	-	-	1	1	2
· токсикодермия	-	-	-	1	-	1
· алопеция	-	-	-	1	-	1
· бледность и геморрагии	-	-	-	1	1	2
<i>Действием лучевой терапии</i>						
· дерматиты	-	-	1	1	-	2
· локальная атрофия	-	-	-	-	2	2
Итого	1	-	5	14	28	48

Таким образом, среди неспецифических поражений кожного покрова преобладают те, которые обусловлены нарушением кровяной функции и изменениями в первичном и вторичном звеньях гемостаза. Данные В-клеточные лимфомы могут обнаруживать себя поражением кожного покрова аутоксического происхождения. В связи с чем знание особенностей этих клинических проявлений позволяет заподозрить наличие данных заболеваний, вовремя их диагностировать и начать проводить адекватную терапию. У больных с В-ХЛЛ часто отмечали инфекционные поражения кожи (гнояничковые и вирусные), обусловленные ослаблением защитных сил организма и нарушением синтеза антител. Пациенты с фолликулярной лимфомой кожи неспецифических кожных изменений не имели.

Неспецифические изменения кожи при Т-клеточных лимфомах.

Изучены неспецифические поражения кожного покрова у больных с Т-клеточными лимфоидными опухолями. Обследовали 72 пациента (Т-ХЛЛ – 2, хронический лимфоцитоз – 1, грибовидный микоз (тип Алибера и другие формы лимфом кожи (ЛК), опухолевый инфильтрат которых состоит преимущественно из мелких клеток с церебриформными ядрами) и синдром Сезари – 60, периферические Т-клеточные опухоли неспецифицированные – 2, ангиоиммунобластная – 1, ангиоцентрическая – 1, анапластическая крупноклеточная – 5, среди них 3 больных с первичным специфическим поражением кожного покрова).

В первую группу вошли пациенты с изменениями кожного покрова аутоксического происхождения (кожный зуд, пруриго, крапивница, порционная эритродермия).

У многих пациентов отмечался кожный зуд при дебютировании болезни. В 10 случаях он имел неспецифический характер. Зуд у них изначально был распространенным с локализацией в области конечностей и туловища. Его интенсивность была умеренной. Ослабление или прекращение зуда отмечали в период ремиссии. В других случаях у больных с первичным специфическим поражением кожи также возникал распространенный зуд. Но в дальнейшем на месте зудящих участков кожи появились различные морфологические элементы (пятна, узелки или узлы).

У одного с анапластической крупноклеточной лимфомой заболевание дебютировало зудящими папуловезикулезными высыпаниями. Они были представлены мелкими папулами до 2-3 мм в диаметре, красноватого цвета, со скоплением серозной жидкости в верхнем отделе элементов. Локализовались очаги поражения преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей. Данные пруригинозные высыпания после первого курса ПХТ по программе СНОР в стандартных дозах исчезли.

У 6 обследуемых с ЛК при дебюте заболевания и на II и III стадиях опухолевой прогрессии обнаруживали крапивницу. В последующем уртикарные высыпания могли периодически появляться.

К неспецифическим изменениям кожи токсическо-аллергической природы у боль-

ных с Т-клеточными лимфомами относят эритродермию. Она является вторичным неспецифическим осложнением основного заболевания или его лечения. В некоторых случаях она начинается с одиночных или множественных зудящих пятен, которые очень быстро распространяются по кожному покрову с возникновением эритродермии. У других больных она появляется сразу, на фоне полного здоровья.⁶ Мы наблюдали порционную эритродермию у 1 больного с лимфомой Леннерта на IV стадии заболевания. Данное поражение кожи сопровождалось сильным зудом. При гистологическом и электронномикроскопическом исследовании биоптата кожи специфического поражения данного органа не выявлено. Эпидермис был с хорошо различимыми слоями, дерма слабо отечна, вокруг сосудов и волосных фолликулов определяли инфильтраты из лимфоцитов и эозинофилов, эндотелий мелких сосудов и капилляров был набухший. После курса ПХТ по программе СНОР в стандартных дозах зуд и кожные поражения исчезли.

Неспецифические изменения кожного покрова, обусловленные нарушением кровяной функции и изменениями в первичном и вторичном звеньях гемостаза, диагностировали в 20 случаях. У четырех пациентов отмечали желтушность кожи, у шести – бледность, вызванные гемолитической анемией. У 10 человек появились геморрагические высыпания, обусловленные развитием ДВС-синдрома (геморрагии в виде петехий и экхимозов) или тромбоцитопении (геморрагии в виде петехий). Возникновение данных поражений кожи связано с прогрессированием опухолевого процесса и отмечали, как правило, на III и IV стадиях болезни.

Изменения кожи, обусловленные первичным и вторичным иммунодефицитом, определяли у шести больных. В двух случаях у больных с грибовидным микозом (тип Алибера) с наличием изъязвленной узловой диагностировали рожу. У 1 пациентки с той же формой ЛК на месте длительно существующей изъязвленной опухоли правой стопы развилась гангрена, которая послужила причиной ампутации на уровне средней трети голени. У двух больных ЛК с изъязвленными узлами возникала стрептостафилодермия в этих очагах поражения, которая сопровождалась гнойно-некротическим расплавлением опухоли. Это происходило в конце курса ПХТ по программе CVPP в стандартных дозах или сразу же после ее окончания. У 5 пациентов на различных стадиях болезни отмечали простой пузырьковый лишай, у 3 больных – опоясывающий лишай.

У многих обследуемых отмечали изменения кожного покрова, связанные с проводимым лечением. У пяти больных кортикостероидная терапия вызывала появление акнеподобных высыпаний, которые разрешились после отмены этих препаратов или уменьшения суточной дозы. У 15 больных ЛК, принимающих в течение 10-15 лет преднизолон, развивалась диффузная атрофия кожи и как следствие возникла повышенная ломкость сосудов кожи с образованием геморрагий. Проведение многократных курсов ПХТ в некоторых случаях осложнялось постцитостатической энтеропатией, которая сопро-

вождалась малабсорбционным синдромом и дисбактериозом. На этом фоне у двух пациентов с анапластической крупноклеточной и ангиоцентрической лимфомой наблюдали ихтиозиформную атрофию кожи. Она развивалась на III и IV стадиях болезни. Поражение кожи локализовалось преимущественно в области нижних конечностей.

Использование цитостатических препаратов в одном случае осложнилось токсикодермией и в 5 случаях – диффузной алопецией.

У 20 человек диагностировали поражения кожи, связанные с проводимой лучевой терапией. Лучевые дерматиты возникали в конце курса лечения или же в течение первых недель после завершения данной терапии. Они определялись у 12 обследуемых. Атрофия кожи на месте облучения возникла у 5 пациентов через 6 - 8 лет, капиллярные гемангиомы – у 3 человек через 10 и 11 лет (табл. 3).

Таким образом, Т-клеточные лимфоидные опухоли, как и другие лимфомы, часто могут себя обнаруживать поражением кожного покрова аутоксического происхождения. Знание особенностей этих клинических проявлений позволяет заподозрить данные заболевания. На IV стадии опухолевого процесса преобладают кожные поражения, обусловленные нарушением кроветворной функции и изменениями в первичном или вторичном звеньях гемостаза. Наличие изъязвлений опухолевидных образований у больных ЛК, как правило, сопровождается их инфицированием. В некоторых ситуациях это является угрозой для жизни данных пациентов. У больных Т-клеточными лимфоидными опухолями преобладали изменения кожи, вызванные проводимой терапией. Это связано с тем, что большинство обследованных составляли пациенты с ЛК низкой степени злокачественности. В течение 10-15 лет существования заболевания им многократно проводили различные методы лечения, некоторые из них вызывали поражения кожи.

Обсуждение результатов исследования.

В ходе выполнения настоящей работы проведено обследование 171 больного со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями.

Для оценки неспецифических поражений кожи при лимфомах мы использовали измененную классификацию Ю.Я. Ашмарина (1972 г.).² Он предлагал ее для систематизации данных изменений кожи при всех формах гемобластозов. Мы модифицировали эту классификацию, дополнив ее изменениями кожи, характерными для злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

Количество случаев этих поражений кожного покрова было больше, чем общее число больных (всего 245 наблюдений). Это вызвано тем, что на разных стадиях опухолевого процесса возникли различные дерматологические изменения у одних и тех же пациентов.

Целесообразно выделять следующие группы неспецифических поражений кожи при лимфомах:

1. аутоксического происхождения (кожный зуд, пруриго, крапивница, локализованная или диффузная гиперпигментация, порционная эритродермия, алопеция);

2. обусловленные нарушением кроветворной функции (гемолитическая анемия, возникают желтушность и бледность кожи) и изменениями в первичном (тромбоцитопения) или вторичном (ДВС-синдром) звеньях гемостаза (возникают геморрагии). Эти изменения связаны с опухолевой прогрессией;

3. обусловленные первичным и вторичным иммунодефицитом, вследствие опухолевого прогрессирования и проводимого лечения (стрептококковые, стафилококковые и анаэробные инфекции, вирусные и грибковые инфекции);

4. обусловленные проводимым лечением.
• действием кортикостероидных гормонов (акнеподобные высыпания, диффузная атрофия кожи);

Таблица 3 Взаимосвязь неспецифических изменений кожи со стадиями опухолевого процесса

Изменения кожи	Распределение больных по стадиям					Общее число случаев
	Дебют болезни	I	II	III	IV	
1. Обусловленные действием аутоксикозов						
кожный зуд	10	-	-	-	-	10
Пруриго	1	-	-	-	-	1
Крапивница	2	-	2	2	-	6
Порционная эритродермия	-	-	-	-	1	1
2. Обусловленные нарушением кроветворной функции и изменениями в первичном и вторичном звеньях гемостаза						
Желтушность (гемолитическая анемия)	-	-	-	-	4	4
Бледность (гемолитическая анемия)	-	-	-	2	4	6
Геморрагии (ДВС-синдром или тромбоцитопения)	-	-	-	-	10	10
3. Обусловленные первичным и вторичным иммунодефицитом						
Рожа	-	-	-	2	-	2
Стрептостафилодерм. в изъязвлениях	-	-	-	-	2	2
гангрена стопы	-	-	-	-	1	1
герпес	-	-	1	1	3	5
- простой	-	-	1	1	1	3
- опоясывающий	-	-	-	-	-	-
4. Обусловленные проводимым лечением						
<i>Действием кортикостероидных препаратов</i>						
· акнеподобные высыпания	-	-	1	2	2	5
· диффузная атрофия кожи	-	-	-	12	3	15
<i>Действием цитостатиков</i>						
· ихтиозиформная атрофия кожи	-	-	-	1	1	2
· токсикодермия	-	-	-	-	1	1
· алопеция	-	-	1	2	2	5
<i>Действием лучевой терапии</i>						
· дерматиты	-	-	3	4	5	12
· локальная атрофия	-	-	-	2	3	5
· капиллярная гемангиома	-	-	-	1	2	3
Итого	13	-	9	32	45	99

- действием цитостатиков (ихтиозиформная атрофия кожи, как следствие постцитостатической энтеропатии с малабсорбционным синдромом; токсикодермия, алопеция; бледность и геморрагии вследствие постцитостатической панцитопении);

- действием лучевой терапии (дерматиты, язвы и некроз, локальная атрофия кожи, развитие доброкачественных и злокачественных опухолей кожи).

На основании проведенных исследований выявлено, что часто злокачественные лимфо-пролиферативные заболевания могут обнаруживать себя поражениями кожи аутоотоксического генеза. В связи с чем знание особенностей этих клинических проявлений позволяет заподозрить и вовремя диагностировать лимфому. На IV стадии опухолевого процесса преобладают кожные поражения, которые обусловлены нарушением кроветворной функции и изменениями в первичном или вторичном звеньях гемостаза. В группе В-клеточных лимфом гнойничковые и вирусные поражения кожи преимущественно встречаются у больных с В-ХЛЛ. Наличие изъязвленных опухолевидных образований у пациентов с Т-клеточными ЛК, как правило, сопровождается их инфицированием, что может явиться причиной смерти этих больных. На II, III и IV стадиях опухолевой пролиферации наибольшее число повреждений кожи вызвано действием проводимого лечения. Изучая причины возникновения этих изменений, можно в дальнейшем избежать их.

ВЫВОДЫ

Для систематизации неспецифических поражений кожи при лимфомах целесообразно выделять следующие группы:

- аутоотоксического происхождения;
- обусловленные нарушением кроветворной функции и изменениями в первичном или вторичном звеньях гемостаза;
- обусловленные первичным и вторичным иммунодефицитом;
- обусловленные проводимым лечением;

- 1 Ашмарин Ю.А. Изменение кожи при опухолевых заболеваниях кроветворной системы. *Дисс ... докт мед наук*. М, 1966: 469 с.
- 2 Ашмарин Ю.А. Поражение кожи и слизистых оболочек при ретикулезях. М.: *Медицина*, 1972: 187 с.
- 3 Кижаяев Е.В. Лучевые повреждения и их комплексное лечение. *Дисс ... докт мед наук*. М, 1984: 480 с.
- 4 Мари Э. Вуд, Пол А. Банн. Секреты гематологии и онкологии. Пер. с англ.-М.: «Издательство Бином», 1997: 560с.
- 5 Потекаев Н.С., Приколаб И.П., Пальцев М.А., Иванов А.А. Современные представления о лимфомах кожи и рабочая формула для их классификации: Сб. трудов «Гемобластозы кожи». Под ред. проф. Н.С. Потекаева. М., 1 ММИ им. И.М. Сеченова, 1987: 4-37.
- 6 Родионов А.Н. Эритродермическая лимфома кожи. Учебное пособие. Л., ВМедА, 1989: 68 с.
- 7 Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И., Бахрамов С.М., Хохлова М.П. Болезни системы крови. Т. *Медицина*, 1987: 671.
- 8 Harris N, Jaffe E, Stein H, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 1994; 84: 1361-1392.
- 9 Jacyk WK, Nagel GJ, van der Hoven AE. Linear IgA dermatosis and Hodgkin's lymphoma-report of a case in an African and review of the literature. *J Dermatol* 1990; 17(10): 633-637.
- 10 Taillan B, Ferrari E, Fuzibet JG, Vinti H, Pesce A, Dujardin P. Erythema nodosum and Hodgkin's disease. *Clin Rheumatol* 1990; 9(3): 397-398.

СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОДНО-ЛИПИДНОЙ
МАНТИИ КОЖИ ПРИ АНТРОПОФИЛЬНОМ
ДЕМОДИКОЗЕ

Г.М. Новиков, О.Е. Акилов, Т.Н. Вохомская, О.Е. Рамазанова

THE STATE OF THE SKIN SURFACE
HYDRO-LIPID FILM IN HUMAN DEMODICOSIS

G.M. Novikov, O.E. Akilov, T.N. Vochomskaaya, O.E. Ramazanova

Цель: Определить, существует ли различие в показателях водно-липидной мантии кожи (рН, влажность, случайный уровень насыщения кожного сала) у больных антропофильным демодексом и здоровых лиц.

Пациенты: Сто двадцать семь человек, 24 больных демодексом и 103 пациента – контрольная группа.

Основные методы исследования: фотометрический метод определения случайного уровня насыщения кожного сала, емкостное определение влажности и электродный метод определения рН.

Результаты: Кожа больных антропофильным демодексом имеет больший случайный уровень насыщения кожного сала ($163,0 \pm 75,9$) и большую влажность ($52,5 \pm 23,0$), по сравнению с лицами контрольной группы ($120,9 \pm 81,7$ и $47,6 \pm 21,5$ соответственно). Наиболее сальными участками кожи лица у больных демодексом являются щеки, нос и подбородок в 1,8; 1,3 и 1,5 раз превышающие значения соответствующих участков кожи лица у лиц контрольной группы. рН у больных демодексом ($6,1 \pm 0,8$) и пациентов контрольной группы ($6,2 \pm 0,6$) не имеет достоверных различий и имеет нейтральную реакцию.

Заключение: Себорейный гипергидратированный тип кожи с нейтральным рН - один из фоновых моментов в патогенезе антропофильного демодекса.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время отмечается увеличение частоты демодекса – паразитарного дерматоза, обусловленного *Demodex brevis* и/или *Demodex folliculorum*, по некоторым данным, распространенного с частотой 1,5-3% в популяции.⁶ Заболевание чаще отмечается в возрастной группе (30-45 лет)^{1, 2, 9, 10, 15, 14} и регистрируется у представителей обеих полов, однако наиболее тяжелое течение заболевания наблюдается у женщин.¹⁶ Особенности течения данного дерматоза могут привести к необходимости смены профессии (педагоги, актеры, работники общественного питания, продавцы и т. д.). В связи с этим особенно актуальным становится оценка predisposing факторов и разработка методов лечения и профилактики.

В патогенезе заболевания огромную роль играет тип кожи и ее защитная функция, направленная на элиминацию паразитов. При этом на первое место выходит водно-липидная мантия, выполняющая ряд функций. Эта пленка защищает кожу от высыхания, поддерживает эластичность и выполняет задачи кислотного буфера, который предотвращает проникновение микробов и токсических веществ в организм. Любые нарушения водно-липидной мантии приводят к функциональ-

ным изменениям. Так очистка кожи нарушает баланс гидро-липидной пленки. Здоровая кожа восстанавливает водно-липидную пленку в течение 2 часов, так как сальные и потовые железы функционируют постоянно. Однако при изменении состава кожного сала, активности сальных желез и дисбаланса системы потоотделения реставрация водно-липидной мантии значительно замедляется, что может приводить к повышению уровня инфицирования *Demodex spp.*

Таким образом, с целью определения исходного состояния водно-липидной мантии кожи у больных демодексом и было предпринято настоящее исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе лечебно-косметологического центра ООО «Ассоциация Уралмедсервис» (г. Екатеринбург, ул. Вайнера, 16, гл. врач Вохомская Т.Н.).

Было обследовано 24 женщины, больных демодексом (средний возраст $33,6 \pm 7,5$ лет), составивших основную группу и 103 женщины, без заболеваний кожи (средний возраст $36,1 \pm 9,6$ лет), обратившихся в центр для оздоровления и ухода, составивших контрольную группу. Диагноз антропофильного демодекса устанавливался на основании клинической картины, данных анамнеза и микроскопического исследования кожного сала по Б.П. Бакшту (1966), при выявлении клещей *Demodex brevis* и/или *Demodex folliculorum* в количестве более 5 на см².¹¹

Для оценки водно-липидной мантии использовался аппарат SKIN-O-MATE (КОСМО-МЕД ГМБХ (Германия) и АНТА-МЕД (Россия) – устройство, в котором соединены три прибора – себуметр, корнеометр и рН-метр.

Основу себометрии (оценка случайного уровня насыщения кожного сала (saturation level)) составлял метод фотометрии. После адсорбции кожного сала на специальной ленте, толщиной 1 мм, фотоэлемент измеряет степень проникновения света через полимер, и оценивает степень адсорбции кожного сала. Микропроцессор по специальной программе пересчитывает результаты измерения и выдает окончательные данные в мкг/см². Данный метод является селективным, на результаты измерений не влияет степень влажности кожи.

Метод измерения влажности (корнеометрия) основан на измерении емкостного сопротивления кожи. Стеклопластиковая пластинка (диэлектрик) изолирует золотую пластинку измерительного электрода от контакта с кожей, что предотвращает прохождение электрического тока. Рассеянное электрическое поле проникает через кожу, что регистрируется как диэлектрический потенциал.

Уральская
Государственная
Медицинская
Академия,
Лечебно-
косметологический
Центр
ООО «Ассоциация
Уралмедсервис»
Г.М. Новиков,
О.Е. Акилов,
Т.Н. Вохомская,
О.Е. Рамазанова

Urals State Medical
Academy,
Medical-Cosmetology
Center of U.L.R.
«Associacia Uralmedservis»,
Ekaterinburg
G.M. Novikov,
O.E. Akilov,
T.N. Vochomskaaya,
O.E. Ramazanova

Измерения pH проводилось с помощью стеклянного электрода, заполненного внутренним буфером (ртутно-каломельным Hg/Hg₂Cl₂ или серебряно-серебряно хлоридным Ag/AgCl), что позволяет получать данные с точностью до 0,1 ед.

Для статистической обработки материала использовались методы описательной статистики (расчет средних величин (M), ошибки средней (т), среднеквадратичного откло-

нения (σ)), вариационной статистики (расчет амплитуды отклонений, различия, коэффициента вариации) и однофакторный дисперсионный анализ для проверки гипотезы о сходстве средних значений двух или более выборок, принадлежащих одной и той же генеральной совокупности. Различия считали достоверными при $p < 0.05$. Математическая обработка осуществлялась с помощью программы Microsoft® Excel 97 SR-1.

Таблица 1 Показатели состояния водно-липидной мантии кожи у больных демодикозом и пациентов контрольной группы

Показатель	Группа	Средняя величина	Ошибка средней	Средне-квадратичное отклонение	Амплитуда отклонений		Коэффициент вариации, %
					Пределы	Различия	
Случайный уровень насыщения кожного сала (мкг/см ²)	Контрольная группа	120,9	±4,1	±81,7	2-343	171,5	67,6
	Демодикоз	163,0	±8,8	±75,9	19-344	18,1	46,6
Влажность	Контрольная группа	47,6	±1,0	±21,5	4-187	46,8	45,2
	Демодикоз	52,5	±2,2	±23,0	4-115	28,8	43,8
pH	Контрольная группа	6,2	±0,0	±0,6	4,4-8,1	1,8	9,6
	Демодикоз	6,1	±0,1	±0,8	4,2-7,8	1,9	13,1

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 приведены показатели состояния водно-липидной мантии кожи у больных демодикозом и пациентов контрольной группы.

Как следует из таблицы 1, средние величины случайного уровня насыщения кожного сала и влажности у больных демодикозом и пациентов контрольной группы статистически различаются ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Таким образом, кожа больных демодикозом отличается повышенной салопродукцией и влажностью. Распределение вариант следует считать симметричным, так как амплитуды отклонений от средней не превышают трех среднеквадратичных отклонений. Величина амплитуд отклонений, различия между крайними значениями более выражены в контрольной группе лиц при оценке показателей случайного уровня насыщения кожного сала и влажности кожи. Коэффициент вариации достигает максимальной величины в этой же группе изучаемых признаков, что говорит о сильном разнообразии и требует внутригруппового разделения по другим показателям. В связи с этим, рассмотрим случайный уровень распределения кожного сала на различных участках лица у пациентов контрольной группы и у больных демодикозом (табл. 2).

При демодикозе уровень кожного сала достоверно выше нормы в области подбородка и носа. Такая высокая локальная салопродукция напрямую коррелирует с излюбленной локализацией кожного процесса,

обусловленного *Demodex spp.* в этих областях. Уровень кожного сала в области щек при демодикозе в 1,8 раз выше, чем в контрольной группе, однако, не смотря на то, что различия достоверно с вероятностью в 99%, эти данные лежат в пределах нормы.

Б.П. Бакшт при обследовании здоровых людей, обнаружил железниц у 35,1% людей с жирной кожей лица, у 31,9% с сухой и у 26,4% с нормальной кожей лица.^{3,4} Как видно, различия эти не существенны, что связано с оценкой факта жирности кожи простым не унифицированным методом - оценкой величины сального пятна на вошаной бумаге. Был сделан вывод, что демодикоз может возникнуть при любом типе кожи. Мы же пошли другим путем, изучив типы кожи у больных демодикозом, и получили следующие результаты (табл. 3).

Такой подход к оценке типа кожи с выделением лишь жирной, сухой и нормальной (иногда еще и комбинированной) кожи является в сильной мере упрощенным. Мы считаем более приемлемой в косметологии классификацию типов кожи основанную на раздельной оценке сальности (себопениеческий, себорейный, эусебостатический), влажности (гипогидратированная (сухая), нормогидратированная, гипергидратированная) и эластичности (повышенная, пониженная, нормальная) с указанием типа pH.

Таким образом, по нашим данным у больных демодикозом преобладает жирный (или себорейный) тип кожи.

При демодикозе кожа во всех областях лица обладает большей влажностью (табл. 4), однако, достоверные различия получены только для области носа ($p < 0,05$).

Учитывая, что нормальный показатель влажности не имеет верхней границы и нормальной считается влажность при корнеометрии > 50 , мы посчитали интересным оценить процентное число пациентов в сгруппированных вариационных рядах (рис. 1). Сглаженный график данных корнеометрии контрольной группы в целом имеет параболическую форму со средним значением 47,6, распределением $\pm \sigma$ (21,5) и спадом после 60, что в целом можно расценить как нормальный характер влажности.

Таблица 2 Характер случайного уровня насыщения кожного сала у пациентов контрольной группы и больных демодикозом (M±σ)

	Щеки	Лоб	Нос	Подбородок
Норма	70-130	100-220	80-180	90-150
Контрольная группа	70,8±65,0	162,7±76,1	142,1±76,1	135,0±77,4
Демодикоз	124,7±67,4	184,9±49,5	182,0±87,6	203,9±78,4
p	<0,001	0,202	0,049	0,015

Таблица 3 Типы кожи у больных демодикозом и лиц контрольной группы

Группа	Жирная	Сухая	Нормальная
Демодикоз	13 (54,2%)	4 (16,7%)	7 (29,1%)
Контрольная	31 (30,4%)	34 (33,3%)	37 (36,3%)

Таблица 4 Влажность кожи у лиц контрольной группы и больных демодекозом ($M \pm \sigma$)

	Щеки	Лоб	Нос	Подбородок
Контрольная группа	46,3±22,8	49,5±21,4	42,0±20,7	53,8±18,3
Демодекоз	50,8±20,5	50,9±23,2	52,8±27,0	57,8±23,8
<i>p</i>	0,252	0,790	0,037	0,402

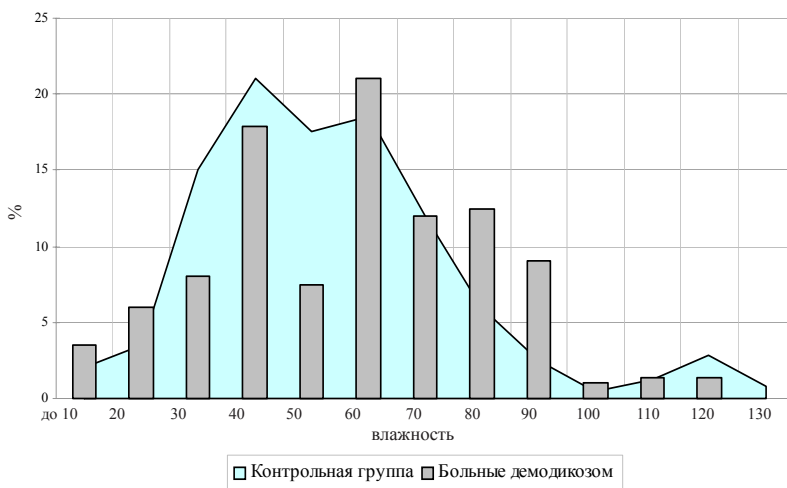
Таблица 5 pH кожи у лиц контрольной группы и больных демодекозом ($M \pm \sigma$)

	Щеки	Лоб	Нос	Подбородок
Контрольная группа	6,3±0,6	6,2±0,8	6,1±0,6	6,2±0,6
Демодекоз	6,2±0,8	6,1±0,8	6,0±0,9	6,2±0,8
<i>p</i>	0,272	0,424	0,344	0,880

График уровня влажности у больных демодекозом имеет более сложную структуру. При этом хорошо видно, что число больных демодекозом, у которых влажность кожи >70 больше, чем пациентов контрольной группы. Особенно хорошо заметна разница на интервале от 80 до 100, что в 2 раза превышает нижнюю границу нормы. В группе больных демодекозом у 35,7% влажность кожи больше 70 (при этом значительный вклад в этот показатель вносят замеры с носа и подбородка).

При исследовании pH в различных частях лица были получены следующие результаты (табл.5). pH кожи, по сути, являясь интегральным показателем, зависящим от многих факторов (интенсивность и характер пототделения, состав кожного сала и скорость его продукции, интенсивность перекисного окисления липидов) остается неизменным. Соотнося данные показатели с нормальной величиной pH рогового слоя 5,0-5,5,⁵ отмечается тенденция к сдвигу водородного показателя в нейтральную сторону как в группе больных демодекозом, так и в контрольной группе. Разность между больными демодекозом и контрольной группы не достоверна.

Рисунок 1 Влажность кожи у больных демодекозом и лиц контрольной группы (вариационный ряд процентного соотношения)



ОБСУЖДЕНИЕ

Возбудитель демодекоза - клещ *Demodex spp.* весьма распространен. Он встречается во всех странах и во все времена года. Еще в 1842 году заболевание было выделено в самостоятельную нозологическую единицу. Однако, несмотря на сравнительное обилие, преимущественно зарубежной литературы о демодекозе, отечественных исследователей мало привлекала данная проблема, в связи с

низкой эффективностью борьбы с ним. По-прежнему имеется много пробелов и спорных положений, касающихся различных сторон этого заболевания.

Известно, что клещи питаются секретом сальных желез и продуктами деструкции эпителиальных клеток. В момент потребления секрета сальных желез клещ вырабатывает липазу, которая гидролизует триглицериды сала, высвобождает жирные кислоты, обладающие раздражающим действием.¹² Высокая концентрация жирных кислот в секрете ведет к уменьшению вязкости кожного сала и развитию эффекта повышенного «салоистечения». Параллельно липаза активирует калликреин-кининовую систему и усиливает кининогенез.⁸ Продукты калликреинкининовой системы вызывают расширение поверхностного и глубокого сосудистого сплетения, клинически приводя к отеку дермы, который всегда отмечается при гистологическом исследовании биоптатов больных демодекозом,¹³ мы же регистрируем это как повышенную влажность кожи.

Кожа таких больных становится очень чувствительной и четко реагирует на привычные раздражители. Так анамнестически, у многих больных имеются указания на периодическое обострение демодекозного блефарита после воздействия на веки некоторых сортов мыла, шампуней, косметики или паров при стирке порошковых и жидких моющих средств.⁷ 78% больных жалуются на плохую переносимость мыла и воды. После мытья кожа на очагах поражения становится еще более красной, появляется чувство жжения или зуда, усиливается шелушение, иногда появляется везикуляция.¹ Это можно объяснить тем, что в результате появления большого количества расширенных, деформированных и травмированных устьев сально-волосяных фолликулов нарушается механический барьер кожи, и химические вещества получают возможность проникать глубоко, раздражая оголенные нервные окончания, которые вплотную подходят к сально-волосяным фолликулам.¹

Учитывая перечисленные особенности кожи, следует признать отсутствие на современном этапе специальных наружных препаратов для лечения больных антропофильным демодекозом, способных удовлетворить потребности больной кожи. Кроме того, говоря о возможности особой расположенности себорейной гипергидратированной кожи с нейтральным pH к развитию активного демодекозного паразитирования и поддержании хронического процесса без самостоятельной элиминации возбудителя необходимо создание препаратов для профилактического ухода.

ВЫВОДЫ

1. Случайный уровень насыщения кожного сала на 34,8 % выше у больных антропофильным демодекозом по сравнению с лицами контрольной группы.

2. Наиболее сальными участками кожи лица у больных демодекозом являются щеки, нос и подбородок в 1,8; 1,3 и 1,5 раз превышающие значения соответствующих участков кожи лица у женщин контрольной группы.

3. Влажность кожи на 10,3 % выше у больных антропофильным демодекозом по сравнению с пациентами контрольной группы.

4. pH у больных демодекозом ($6,1 \pm 0,8$) и пациентов контрольной группы ($6,2 \pm 0,6$) не имеет достоверных различий и имеет нейтральную реакцию.

5. Себорейный гипергидратированный тип кожи с нейтральным pH - один из фоновых моментов в патогенезе антропофильного демодекоза.

- 1 Акбулатова ЛХ. Морфология двух форм клеща *Demodex folliculorum hominis* и его роль в заболеваниях кожи человека. Автореф дис ... канд мед наук. Ташкент, 1968. 27 С.
- 2 Бакшт БП. О роли клеща *Demodex folliculorum hominis* в патологии кожи человека. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Оренбург, 1966. 20 С
- 3 Бакшт БП. О роли клеща *Demodex folliculorum hominis* в патологии кожи человека. *Вест дерматол венерол* 1965; 39(7): 31-36
- 4 Бакшт БП. Фолликулярный демодекс у больных розацеа. *Вест дерматол венерол* 1966; 40(8): 15-22
- 5 Калантаевская КА. Морфология и физиология кожи человека. «Здоров'я» Киев. 1972, с.200-201
- 6 Кандалова О. Демодекоз. *Nouvelle Esthetique* 2000; 1: 29-30
- 7 Парпаров АБ, Величко МА, Жилина ГС. Диагностика и лечение демодекоза глаз в условиях госпиталя. *Военно-медицинский журнал*. 1987; 4: 48-50
- 8 Сницаренко ОВ. Новый аспект патогенеза розацеа. *Дерматология и венерология*. Киев: «Здоровья» - 1988 - Вып. 23 -с. 29-31
- 9 Andrews JR The prevalence of hair follicle mites in Caucasian New Zealanders. *N Z Med J* 1982 Jul 14;95(711): 451-453
- 10 Boge-Rasmussen T, Christensen JD, Gluud B, Kristensen G, Norn MS *Demodex folliculorum hominis* (Simon): incidence in a normomaterial and in patients under systemic treatment with erythromycin or glucocorticoid. *Acta Derm Venereal* 1982; 62(5): 454-456
- 11 Erbagci Z, Ozgwztai O The significance of *Demodex folliculorum* density in rosacea. *IntJ Dermatol* 1998 Jun; 37(6): 421-425
- 12 Heacock CE Clinical manifestations of demodicosis. *J Am Optom Assoc* 1986 Dec; 57(12): 914-919
- 13 Li JianHua, Zhou MinJun, Lang ShuYuan, Kang ZhaoSheng. Histopathological observations of human demodicosis. *Chinese Journal of Parasitic Control* 1997, 46-47
- 14 Madeira NG, Sogayar MI [The prevalence of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in a population sample from Botucatu, Sao Paulo, Brazil]. [Article in Portugese] *Rev Soc Bras Mod Trop* 1993 Oct-Dec; 26(4): 221-224
- 15 Nom MS Incidence of *Demodex folliculorum* on skin of lids and nose. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1982 Aug; 60(4): 575-583
- 16 Roihu T, Kariniemi AL *Demodex* mites in acne rosacea *J Cutan Pathol* 1998 Nov; 25(10): 550-552

ПОКАЗАТЕЛИ АУТОИММУННОЙ РЕАКЦИИ НА АНТИГЕНЫ КОЖИ У СПОРТСМЕНОВ

С. Л. Чернобай, М.Я. Левин

ВВЕДЕНИЕ

Разрушение собственных тканей организма и поступление антигенов этих тканей в циркулирующую кровь может привести к развитию аутоиммунной реакции. Аутоиммунная реакция может быть способом быстрого удаления из организма антигенов поврежденной ткани, а при определенных условиях обуславливать повреждение тканей, содержащих соответствующие антигены. Эффект элиминации обуславливают, в основном, гуморальные антитела, образующие с вышедшим из тканей антигеном циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), быстро элиминируемые системой макрофагов. Лишь в определенных условиях длительная циркуляция в крови больших количеств комплексов, сформированных при избытке антигена, может оказывать патогенное действие. Вторая группа иммунологических реакций - клеточные, состоит в том, что клетки сенсibilизированного организма оказывают цитотоксическое действие на структуры, содержащие антиген. В этих случаях возможности патогенного эффекта более вероятны.

Появление в крови антител к разным аутоантигенам изучалось у спортсменов рядом авторов (Монаенков А.М., 1969, 1972; Шубик В.М. и Левин М.Я., 1982, 1985, Соколова Н.И., 1985; Апанасенко Г.А., и Недопрядко Д.М., 1986; Левин М.Я., 1999 и др.). Было показано, что интенсификация обменных процессов у спортсменов создает предпосылки для повышения продукции нормальных аутоантител, что может явиться одной из причин значительного увеличения их содержания в крови у спортсменов. Что же касается циркулирующих иммунных комплексов, то в доступной литературе мы нашли единственную работу с указанием на возможность образования ЦИК у спортсменов (Бабаян Г.В., 1983), которым в настоящее время, как мы уже указывали, придается важное значение в физиологических реакциях и патологических процессах. Клеточные же аутоиммунные реакции у спортсменов не изучались вообще.

Были выявлены аутоантитела к разным антигенам внутренних органов, но ни разу не было сделано попыток выявить антитела к антигенам кожи, которая при ряде видов спорта (бокс, борьба) является объектом усиленных физических воздействий, часто повреждается и может быть стимулом для формирования антикожных антител.

В задачу данной работы входило обследование группы спортсменов, кожа которых в ходе тренировок и соревнований подвергается механическим воздействиям, способным вызвать микро- и макроповреждения кожи и, следовательно, может индуцировать развитие аутоиммунных реакций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 22 борца и 18 боксеров в возрасте 15-19 лет, учащихся в школе олимпийского резерва. В качестве контрольных групп были обследованы здоровые лица, не занимающиеся спортом (31 человек) и 37 больных псориазом, у которых вероятно наличие аутоиммунных процессов, связанных с кожей. Больные псориазом обследовались параллельно со спортсменами по тем же методикам.

Оценка гуморальных аутоиммунных процессов проводилась по концентрации противотканевых свободных антител к кожному антигену в реакции пассивной гемагглютинации (тест РПГА; Лефковитс И., 1981); для определения уровня сенсibilизации лимфоцитов к кожному антигену применялся капиллярный тест РТМЛ по методике А.Г.Артемовой и соавт. (1974); концентрацию кожного антигена определяли в реакции торможения пассивной гемагглютинации (РТПГА) в модификации Лефковитса И. (1981); уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли ПЭГ-тестом по методу Л.С.Косицкой и соавт. (1983). Больные псориазом обследовались параллельно со спортсменами по тем же методикам кандидатом медицинских наук, дерматологом В.В.Евстафьевым, и эти данные используются нами в качестве позитивного контроля, с любезного разрешения доктора В.В.Евстафьева.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показано в табл.1, кожный антиген, который ни разу не был обнаружен в крови контрольных здоровых лиц, закономерно обнаруживался в крови больных псориазом в стадии обострения. У спортсменов выявлялись, как правило, следовые количества антигена в 10-20% случаев.

Результаты выявления антител представлены в табл.2. Антитела к кожному антигену были обнаружены у 1/4 обследованных спортсменов. При этом у борцов антитела в крови выявлены лишь в одном случае (столь же часто, что и в контроле), тогда как у боксеров они были обнаружены в половине случаев - 9 из 18. Следует обратить внимание на то, что у большинства боксеров количества антител характеризовались высокими показателями.

Определение в крови спортсменов циркулирующих иммунных комплексов (табл.3) показало, что лишь у 10% спортсменов могут быть выявлены эти комплексы, что не отличает их от контрольных лиц ($p > 0,1$). Образование иммунных комплексов происходит в организме постоянно, поскольку это компонент элиминации любых природных веществ. Используемый нами (и большинством других авторов) метод осаждения ЦИК полиэтиленгликолем неспецифичен, то есть, выявляя присутствие высокомолекулярных комплексов, он не позволяет определить, какие конкретные антигены и антитела входят в состав комплекса.

В правой части табл.3 представлены результаты выявления признаков клеточной сенсibilизации к кожному антигену. В контрольной группе больных псориазом сенсibilизация к кожному антигену обнаружена у 66,0% больных и у большинства имелись выраженные реакции (соответственно 42,5% против 3,2% в контроле; $p < 0,01$). При обследовании спортсменов положительные реакции были получены лишь в 12,5% случаев, что достоверно не отличает эту группу от контрольной ($p > 0,1$).

Все же выявление тенденции к развитию клеточной сенсibilизации даже у части спортсменов следует учитывать при последующих исследованиях.

Смоленский ОКВД
С.Л. Чернобай,
М.Я. Левин

Smolensk Regional
Dermatovenereological
Clinic
S.L. Chernobay,
M.Y. Levin

Таблица 1 Выявление кожного антигена в крови спортсменов и контрольных лиц

Группа	Число случаев	Из них с антигеном		Всего
		+	++	
Контроль	31	0	0	0
Спортсмены	40	6 (15,0%)	1 (2,5%)	7 (17,5%)
в том числе борцы	22	4 (18,2%)	1 (4,5%)	5 (22,7%)
в том числе боксеры	18	2 (4,1%)	0	2 (11,1%)
Больные псориазом	47	7 (14,9%)	33 (70,2%)	40 (85,1%)

Примечание: + - антиген обнаружен (3 мкг/мл)
++ - антиген обнаружен (более 3 мкг/мл)

Таблица 2 Выявление антител к антигену кожи в крови обследованных

Группа	Число случаев	Из них с антигеном		Всего
		+	++	
Контроль	31	2 (6,5%)	0	2 (6,5%)
Спортсмены	40	3 (7,5%)	7 (17,5%)	10 (25,0%)
в том числе борцы	22	1 (4,5%)	0	1 (4,5%)
в том числе боксеры	18	2 (11,1%)	7 (38,9%)	9 (50,0%)
Больные псориазом (позитивный контроль)	37	8 (17,0%)	2 (4,3%)	10 (27,0%)

Примечание: + - уровень антител 1:8
++ - уровень антител 1:16 и более

Таблица 3 Обнаружение циркулирующих иммунных комплексов и клеточной сенсibilизации к антигенам кожи

Группа	Число случаев	Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК, ед.) >0,05	Клеточная сенсibilизация (ИТМ, %)		
			Всего	Из них	
				+	++
Контроль	31	2 (6,5%)	1 (3,2%)	0	1 (3,2%)
Спортсмены	40	4 (10,0%)	5 (12,5%)	2 (5,0%)	3 (7,5%)
в том числе борцы	22	2 (9,9%)	2 (9,9%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)
в том числе боксеры	18	3 (16,7%)	3 (16,7%)	1 (5,6%)	2 (11,1%)
Больные псориазом (позитивный контроль)	47	14 (29,8%)	31 (66,0%)	11 (23,4%)	20 (42,5%)

Примечание: - случаи обнаружения ЦИК >0,05 ЕД
+ - ИТМ 21-30%
++ - ИТМ более 30%

Подводя итоги исследований, следует отметить следующее. Занятия спортом - борьба и бокс, связанные с механическими воздействиями на кожу индуцируют у части (17,5%) спортсменов появление кожного антигена в сыворотке крови, что следует расценивать как результат механических нагрузок на кожу, способных обусловить деструкцию части тканей. Ориентировочный подсчет показал, что примененный нами метод позволяет определить около 3 мкг белка антигена в 1 мл сыворотки. Следовательно, на 1 литр сыворотки приходится 3 мг антигена, а на 5 литров (общее количество крови и сыворотки в организме) приходится 15 мг антигенсодержащего субстрата. Поступление в циркуляцию такой дозы антигена представляется вероятным. Естественно, что количество и частота обнаружения кожного антигена у практически здоровых спортсменов во много раз ниже, чем у больных с обширным патологическим процессом.

Обнаружение у некоторых спортсменов в крови кожного антигена делает вполне вероятным возможность появления антител к нему. Действительно, у 25% спортсменов антитела были выявлены. При этом все случаи выявления антител, кроме одного, приходились на боксеров. Боксеры, в отличие от борцов, получают более выраженные ударные нагрузки, хотя площадь кожи, на которую они падают меньше, чем у борцов, входящих в соприкосновение не только с противником, но и с площадью ковра.

Ни у одного из спортсменов, в крови которых были обнаружены антитела, одновременно не был выявлен ни антиген, ни комплексы антиген-антитело. Это позволяет счи-

тать, что антитела не оказывают патогенного действия и являются компонентом системы элиминации антигена поврежденной кожи.

Выявление признаков клеточной сенсibilизации не дало доказательств вероятности развития клеточного иммунопатологического процесса.

Для того чтобы окончательно решить вопрос, не представляют ли опасности для организма обнаруженные иммунологические сдвиги, все обследованные спортсмены в течение 2-х месяцев находились под медицинским наблюдением. У них не было обнаружено ни кожных дефектов, ни признаков общих отклонений, которые можно было бы связать с развитием иммунопатологических изменений.

Таким образом, продукцию антител к антигенам кожи у спортсменов следует рассматривать как адаптивную реакцию к конкретным условиям интенсивной мышечной деятельности при механических воздействиях на кожу. Оценка активации клеточных механизмов ответа на кожный антиген не выявила значимых, позволяющих расценивать клеточные реакции как факторы аутоиммунной агрессии.

ВЫВОДЫ

1. В сыворотке крови спортсменов-единоборцев, кожа которых подвергается физическим воздействиям в ходе тренировок и соревнований, в 17,5% случаев обнаружен антиген, свойственный коже.

2. В сыворотке крови спортсменов-боксеров в половине случаев обнаружены аутоантитела к антигену кожи, что не свойственно борцам. Предполагается, что антигены, сопровождающая выраженные повреждения кожи, происходящие у боксеров, способствует развитию гуморальной аутоиммунной реакции с формированием аутоантител, способствующих элиминации антигена, поступающего в циркуляцию из поврежденной кожи.

3. У спортсменов не выявлено достоверных признаков присутствия в крови циркулирующих иммунных комплексов и клеточной сенсibilизации к антигену кожи, что указывает на отсутствие иммунопатологической реакции. Это подтверждается тем, что медицинское наблюдение за спортсменами в течение 2-х месяцев не выявило развития кожных и иных дефектов, которые могли бы быть связаны с аутоиммунной реакцией.

- 1 Апанасенко ГЛ, Недопрядко ДМ. Роль аутоиммунных реакций в механизмах "конструктивного" псориаза после напряженной мышечной деятельности. *Теория и практика физ культуры* 1986; 8: 48-51.
- 2 Артемова АГ. Феномен торможения миграции лейкоцитов крови у морских свинок с гиперчувствительностью замедленного типа к чужеродному тканевому антигену. *Биолетель экспериментальной биологии и медицины* 1973; 10:67-71.
- 3 Бабаян ГВ. Иммунный ответ организма юного спортсмена на повышенные физические нагрузки (Гипокинезия и спорт: Тез докл Всесоюзной научно-практической конференции. Ташкент, 1983; 4(2): 338-339.
- 4 Косицкая ЛС, Попова ОЯ. и соавт. Клиническая оценка 2 методов определения ЦИК при ревматических заболеваниях. *Тер архив. Медицина*. М, 1983; 7:1924.
- 5 Лефковитс И. Приготовление бараньих эритроцитов, нагруженных белком А. Методы исследований в иммунологии. М, 1981:275.
- 6 Левин МЯ. Влияние умеренных физических нагрузок на аутоиммунные процессы. Актуальные проблемы спортивной медицины, ЛФК и физиотерапии. СПб, 1999: 28-29.
- 7 Монаенков АМ. Материалы к физиологической концепции аутоиммунитета. *Терапевт архив* 1969; 7: 17-25.
- 8 Монаенков АМ. Функциональное состояние организма и тканевые аутоантитела. Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1972: 142-145.
- 9 Соколова НИ. Влияние систематических занятий спортом на некоторые показатели иммунитета. Гипокинезия и спортивная гиперкинезия организма и их коррекция: Тез докл науч-практ конф, Ташкент, 1985: 378-379.
- 10 Шубик ВМ, Левин МЯ. Иммунологическая реактивность юных спортсменов. М.: ФиС, 1982: 162.
- 11 Шубик ВМ, Левин МЯ. Иммуниет и здоровье спортсменов. М.: ФиС, 1985: 186.

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ НА АКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ IN VITRO В ОТНОШЕНИИ T.RUBRUM

В.Н.Царев, Ю.Н.Перламутров, А.Г. Муляр, А.В.Терещенко,
М.Т.Гасанов, В.И.Чувилкин

При реализации комплексной программы обследования больных нозокомиальными инфекциями в странах Европы установлено, что грибы, как этиологический агент нозокомиальных инфекций, занимают 4-е место после энтеробактерий, стафилококков и синегнойной палочки. В США частота выявления микозов у больных ожогами и травмами составляет 16,1, у кардиологических больных - 10,1, у хирургических больных общего профиля - 7,3 на 1000 человек.

Распространение микозов и необходимость широкого использования противогрибковых препаратов заставляет предъявлять жесткие требования к современным системным антимикотикам не только с точки зрения их активности, но также особенностей их фармакокинетики и токсичности. Препарат должен хорошо проникать в различные слои кожи, а так же в ее придатки (волосы, ногти) и поддерживать там терапевтическую концентрацию достаточно долго. Последнее зависит от особенностей метаболизма и взаимодействия препарата в плазме крови человека и в тканях, что в конечном итоге обеспечивает необходимую концентрацию вещества и его активных метаболитов в очаге микоза.^{5,6}

Поэтому, **целью нашей работы** являлось сравнительное изучение спектра фунгицидной активности двух современных системных антимикотиков разных групп - тербинафина (ламизила) и итраконазола (орунгала), особенностей их взаимодействия с цельной кровью и ее компонентами in vitro.

Для сравнительного изучения чувствительности штаммов к различным фунгицидным препаратам in vitro использовали кассетный микрометод (В.Н.Царев с соавт., 2000). Результаты исследования обработаны статистически с вычислением средней величины, ошибки средней величины, стандартного отклонения и вероятности различий Р.

Учитывая литературные данные о недостаточной активности ламизила в отношении дрожжеподобных грибов в дальнейших исследованиях мы проводили оценку влияния крови и ее компонентов на модели клинических штаммов трихофитона T.rubrum (7 изолятов) и референтного штамма T.rubrum, любезно предоставленного НИИ медицинской микологии им.П.Н.Кашкина. При использовании in vitro крови и ее компонентов - плазмы, полученной от 11 здоровых доноров крови в возрасте от 18 до 27 лет, человеческого сывороточного альбумина и гамма-глобулина (производство НИИЭМ), установлено следующее.

Средние значения МПК орунгала при тестировании кассетным микрометодом составляли $0,33 \pm 0,03$ мкг/мл при использовании среды Сабуро без дополнительных компонентов (контроль) и $0,34-0,38$ в случае добавления 5% цельной донорской крови группы А(0) или очищенных компонентов крови

(таблица 1). Во всех случаях различия были статистически недостоверными ($P > 0,05$).

При добавлении крови в количестве 10% отмечали некоторую тенденцию к увеличению МПК до $0,39 \pm 0,03$ за счет повышения МПК для части исследуемых штаммов (у 3-х из 8-и). Однако статистическая обработка результатов в этом случае, также как и в предыдущих, не подтвердила достоверности различий. По-видимому, снижения активности орунгала при его взаимодействии с кровью или ее компонентами не происходит или оно столь незначительно, что не выявляется с помощью кассетного микрометода определения чувствительности.

При тестировании ламизила с использованием кассетного микрометода картина была иной (таблица 2). Хотя среднее значение МПК ламизила для исследуемых штаммов было несколько ниже, чем у орунгала ($0,26 \pm 0,03$), при некоторых вариантах культивирования выявлено достоверное увеличение МПК. Так, добавление 5% гамма-глобулина и 5% пула плазмы крови к питательной среде вызывало статистически достоверное увеличение МПК ламизила до $0,34$ и $0,36$ мкг/мл соответственно ($P < 0,05$). Увеличение МПК отмечено у 4-х штаммов из 8-и.

Еще более отчетливо эта тенденция проявлялась при увеличении объема добавляемых компонентов до 10%, а также при использовании цельной крови ($0,43 \pm 0,03$). Так, при использовании 10% пула плазмы крови и 10% цельной крови увеличение МПК зафиксировано для 7-и из 8-и штаммов соответственно. Различия со средним значением МПК ламизила по сравнению с ростом на среде Сабуро без дополнительных компонентов были существенными ($P < 0,05$). Только ЧСА не оказывал статистически значимого влияния на активность ламизила in vitro.

Полученные экспериментальные данные подтверждают, что ламизил существенно снижает свою активность в присутствии крови и ее компонентов, за исключением альбумина, однако, статистически достоверной разницы между концентрациями 5 и 10% не отмечено.

Принято считать, что фармакологический эффект используемого препарата в организме зависит от концентрации свободного препарата в плазме. Исследования Schafer-Korting M. e. a., опубликованные в 1995 году показали, что несмотря на высокий уровень связывания белками плазмы кетоконазола и итраконазола (99% и 99,8%), отсутствует значимое снижение активности данных препаратов. Исследователи использовали сыворотки пациентов, полученные в разные промежутки времени после однократного перорального применения кетоконазола или итраконазола в дозе 200 мг. Для инкубации культур грибов использовали среды свободные от протеинов или с 4% человеческим альбумином.

Кафедра
микробиологии,
иммунологии и
вирусологии,
кафедра фармакологии,
кафедра кожных и
венерических болезней
Московского
государственного
медико-
стоматологического
университета.
В.Н.Царев,
Ю.Н.Перламутров,
А.Г. Муляр,
А.В.Терещенко,
М.Т.Гасанов,
В.И.Чувилкин

Таблица 1 Результаты изучения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) итраконазола (орунгала) в отношении штаммов *Trichophyton rubrum* на среде Сабуро с добавлением различных компонентов крови человека (мкг/мл)

Среда культивирования	X	M	m x tst.	min	max
Сабуро без доп. компонентов	0,33	0,03	0,06	0,27	0,38
+5% чело. сывороточного альбумина	0,34	0,03	0,06	0,27	0,40
+5% гамма-глобулина плазмы крови	0,36	0,03	0,06	0,30	0,42
+5% пула плазмы крови 11 доноров	0,36	0,03	0,06	0,31	0,42
+5% цельной донорской крови гр. А(0)	0,38	0,02	0,04	0,34	0,41
+10% пула плазмы крови 11 доноров	0,38	0,02	0,05	0,33	0,42
+10% цельной донорской крови гр. А(0)	0,39	0,03	0,05	0,33	0,44

Примечание: для всех значений X вероятность различий P>0,05

Таблица 2 Результаты изучения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) тербинафина (ламизила) в отношении штаммов *Trichophyton rubrum* на среде Сабуро с добавлением различных компонентов крови человека (мкг/мл)

Среда культивирования	X	M	m x tst.	min	max
Сабуро без доп. компонентов	0,26	0,03	0,06	0,19	0,32
+5% чело. сывороточного альбумина	0,29	0,03	0,07	0,22	0,37
+5% гамма-глобулина плазмы крови	0,34*	0,04	0,08	0,26	0,42
+5% пула плазмы крови 11 доноров	0,36*	0,04	0,08	0,28	0,44
+5% цельной донорской крови гр. А(0)	0,41*	0,04	0,08	0,34	0,49
+10% пула плазмы крови 11 доноров	0,39*	0,04	0,08	0,30	0,47
+10% цельной донорской крови гр. А(0)	0,43*	0,03	0,07	0,36	0,49

Примечание: * вероятность различий значений X по сравнению со строкой 1: P<0,05

При этом было установлено, что итраконазол и кетоконазол сохраняли свою активность в отношении дрожжеподобных грибов *Candida albicans*, как в присутствии 4% альбумина, так и без него. Проведенный анализ соотношения общего уровня содержания препарата и свободного (не связанного) препарата позволил авторам сделать заключение об увеличении активности итраконазола и кетоконазола при связывании с белковыми компонентами плазмы (альбумином).

По данным Neukants J. et al, несмотря на значительное связывание итраконазола белками плазмы, препарат создает высокие концентрации в тканях пораженных грибами. Концентрация препарата в данных тканях остается высокой на протяжении многих дней, в то время как его концентрация в плазме снижается.

Вместе с тем следует учитывать что из итраконазола в организме образуется более 30 метаболитов. Как сообщают Neukants J. et al, основной метаболит, гидроксид-итраконазол, достигает большей концентрации в плазме и по своей антимикотической активности не уступает итраконазолу.

Таблица 3 Распределение больных обследуемой группы по характеру микрофлоры и виду химиотерапии

№ п/п	Клинический диагноз	Микроскопия	Результат идентификации	Препарат	Схема лечения
1.	Онихомикоз ног	+	<i>T.rubrum</i>	Орунгал	Пульс-терапия
2.	Онихомикоз ног	+	<i>T.rubrum</i>	Орунгал	Пульс-терапия
3.	Онихомикоз ног	+	<i>C.glabrata</i>	Орунгал	Пульс-терапия
4.	Онихомикоз ног	+	<i>T.mentagrophytes</i>	Орунгал	Пульс-терапия
5.	Онихомикоз ног и рук	+	<i>T.rubrum</i>	Ламизил	Непрерывно 3 мес.
6.	Онихомикоз ног и рук	+	<i>T.mentagrophytes</i>	Орунгал	Непрерывно 3 мес.
7.	Трихофития паховых складок, онихомикоз ног	+	<i>T.rubrum</i>	Орунгал	Непрерывно 3 мес.
8.	Трихофития паховых складок, онихомикоз ног	+	<i>T.violaceum</i>	Орунгал	Непрерывно 3 мес.
9.	Трихофития паховых складок и подмышечной области	+	<i>C.glabrata</i>	Орунгал	Непрерывно 3 мес.
10.	Трихофития паховых складок и подмышечной области	+	<i>T.mentagrophytes</i>	Орунгал	Непрерывно 3 мес.
11.	Дерматомикоз кожи грудной клетки и подмышечной области	+	<i>C.krusei</i>	Орунгал	Пульс-терапия
12.	Дерматомикоз	+	<i>Geotrichum spp.</i>	Орунгал	Пульс-терапия
			<i>S.albicans</i>	Орунгал	Пульс-терапия

Итраконазол создает концентрации в плазме в диапазоне от 0,25 до 0,5 мкг/мл. В то же время МИК итраконазола для большинства грибов находится в этих же пределах. Однако, как сообщают Poiger J-M, Cheymol G и Prentis H.G. et al, суммарная концентрация итраконазола и его активного метаболита в плазме составляет 1 мкг/мл. Данный факт, учитывая описанную выше антимикотическую активность гидроксид-итраконазола, может обуславливать высокую эффективность итраконазола *in vivo*, наряду со способностью итраконазола создавать высокие концентрации в пораженных тканях.

Однако, исследования других антимикотических препаратов, включая тербинафин, с использованием 40 штаммов *S.albicans* и 10 штаммов *T.rubrum* показали что противогрибковая активность этих препаратов снижалась при воздействии плазмы крови человека на культуры грибов.

Ryder N.S. и Frank I. так же отмечают факт снижения активности тербинафина и других аллиламинов *in vitro*. Авторы предполагают, что действию аллиламинов, связанному с блокированием синтеза эргостерола на уровне сквален-эпоксидазы «противостоит» механизм ингибирования их активности путем связывания плазмой человека. Этот процесс зависит от используемой дозы препарата.

При исследовании действия сыворотки, содержащей тербинафин или некоторые другие аллиламины на грибы родов *Candida*, *Aspergillus* и *Trichophyton*, было выявлено снижение активности данных препаратов. Так же было установлено, что степень антагонизма, упомянутых выше процессов коррелирует с липофильностью аллиламинов. По мнению авторов данный эффект связан с неспецифическим связыванием препарата основными компонентами плазмы, включая альбумин и липопротеины.

Клиническое применение противогрибковых препаратов при лечении онихомикозов и контроль их токсического действия на лейкоциты крови

В нашей работе проведено обследование и лечение 12 больных онихомикозами. Всем пациентам, обратившимся к дерматологу, проводили микроскопическое и микологическое исследование, с последующей идентификацией выделенных культур грибов по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам (П.Н.Кашкин, Н.Д.Шеклаков, 1980; А.Ю.Сергеев, 2000).

Как показано в таблице 3, штаммы *T.rubrum*, *T.mentagrophytes*, составляли почти 75% изолятов от обследованных нами больных онихомикозами. Чувствительность этих штаммов к орунгалу находилась в пределах МИК от 0,2 до 0,5 мкг/мл. Соответственно для лечения этих пациентов использовали орунгал. Как отмечалось выше, из числа выделенных штаммов дерматофитов, только 1 штамм был чувствителен к орунгалу в более значительной концентрации (50 мкг/мл). Этому пациенту для лечения был назначен ламизил по 250 мг в течение 2-х месяцев.

У остальных больных выделяли дрожжеподобные грибы *Candida spp.* (которые отличались устойчивостью к ламизилу), поэтому их лечение проводили орунгалом.

Таким образом, 11 пациентов получали терапию орунгалом и 1 – ламизилом. Для лечения орунгалом применяли две известные схемы терапии: 1 – непрерывная терапия по 200 мг в течение 3-х месяцев;

2 – пульс-терапия по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем интервал 3 недели (всего 3 курса).

Результаты лечения дали положительный результат в 10 случаях из 12 (83,3%), что подтверждено клиническими и микологическими методами исследования. У 2-х больных полного клинического излечения за 3-месячный период наблюдения достичь не удалось (таблица 3 – №8 и №9).

Для изучения взаимодействия исследуемых препаратов с клеточными компонентами крови определяли токсическое действие орунгала и ламизила на лейкоциты в тесте с трипановым синим (оценка жизнеспособности) и респираторно-метаболическую активность гранулоцитов *in vitro* в тесте хемилюминесценции.

Рисунок 1 Кривые хемилюминесценции лейкоцитов у пациента Н. в присутствии фунгицидных препаратов.

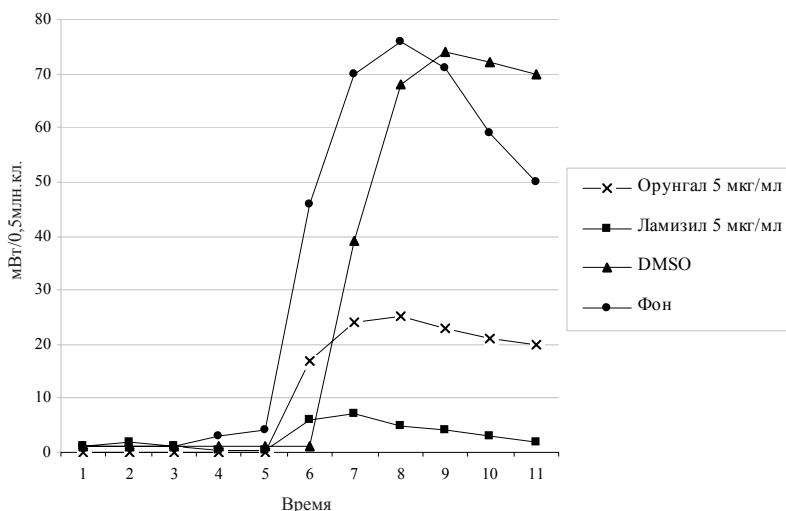
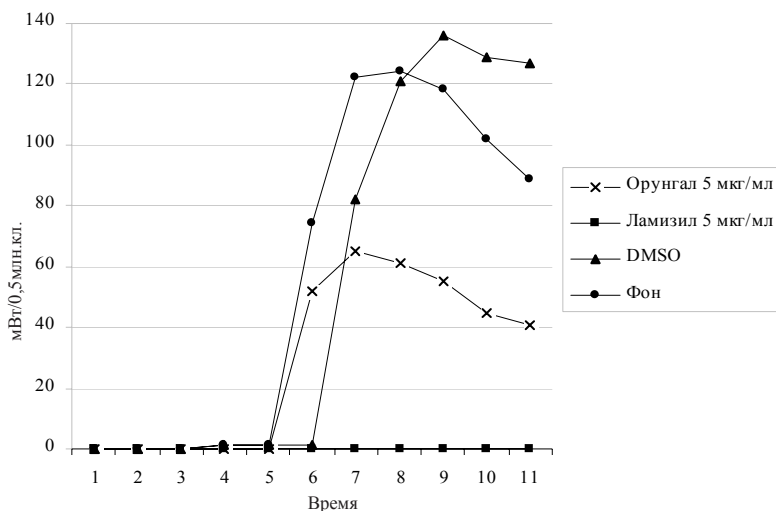


Рисунок 2 Кривые хемилюминесценции лейкоцитов у пациентки З. в присутствии фунгицидных препаратов.



Для решения этой задачи готовили разведения орунгала или ламизила в диметилсульфоксиде (ДМСО) и оценивали число погибших клеток через 60 мин инкубации при окраске трипановым синим. Установлено, что ламизил и орунгал – дозозависимо оказывали токсическое действие на лейкоциты (особенно, в концентрации 50 мкг/мл). Минимальное проявление токсического действия отмечено у орунгала в дозе 5 мкг/мл ($6,81 \pm 0,51\%$ погибших клеток), в то время как у ламизила в той же дозе оно было более выраженным ($12,62 \pm 0,51$, $P < 0,05$).

Рассмотрим клинический пример 1. Больной Н., 45 лет. Обратился к дерматологу по поводу поражения ногтевых пластинок больших пальцев обеих ног. Страдает около 3-х лет после повторных курсов антибиотикотерапии по поводу ревмокардита. Объективно: наблюдается изменение цвета ногтевых пластинок и расслоение ногтя на S слева и до ногтевого валика справа. Деформация ногтя по гиперкератотическому типу. Микроскопически: определяется мицелий нитчатой формы с микро- и макроконидиями. Микологический метод: выделена чистая культура *T.rubrum*, чувствительная к ламизилу (МПК 0,05 мкг/мл) и орунгалу (МПК 0,2 мкг/мл). При оценке токсичности на лейкоциты большой дозой 5 мкг/мл приводила к гибели 16% лейкоцитов под действием ламизила и 11% – орунгала. Заключение: руброфития стоп с онихомикозом. Назначено лечение Орунгалом по методу пульс-терапии: 200мг 2 раза в день в течение 7 дней, перерыв 3 недели. Проведено 3 курса. При повторном микологическом исследовании через 2 недели, 1 и 2 месяца – результат отрицательный.

Пример 2. Больная Ш., 41 год. Обратилась с жалобами на изменение ногтевых пластинок 3-х пальцев стоп. Микроскопически: определяется нитевидный мицелий с элементами дрожжеподобных клеток, микро- и макроконидий. Выделены *T.mentagraphytes* и *S.krusei*. *T.mentagraphytes* чувствительный к орунгалу и ламизилу (МПК 5 мкг/мл) в обоих случаях. *S.krusei* чувствительный к орунгалу в той же концентрации но устойчив к ламизилу (МПК 50мкг/мл). Токсичность препаратов для лейкоцитов периферической крови больных в дозе 5 мкг/мл – 17% для ламизила и 9% – для орунгала. Заключение: трихофития и кандидоз ногтевых пластинок. Назначена терапия орунгалом по 100 мг 2 раза в день в течение 3-х месяцев. При повторном микологическом исследовании через 2 нед. выявлены *S.Krusei*, через 1 и 2 месяца – результат отрицательный. Через 2 месяца после окончания лечения патологического изменения ногтей не выявлено.

При оценке респираторно-метаболической активности гранулоцитов, методом люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) по В.М.Земскову (1988) установлено, что ламизил и орунгал, также как и ДМСО, в обоих клинических примерах практически не меняют показатели спонтанной ХЛ по сравнению с контролем. Выраженные изменения респираторной активности гранулоцитов отмечены при индуцированной ХЛ в процессе фагоцитоза зимозана. Если ДМСО незначительно влиял на интенсивность респираторного метаболизма клеток в процессе фагоцитоза, то противогрибковые препараты, напротив, достоверно снижали фагоцитарную активность (см.рис.1 и 2). Орунгал

снижал показатель индуцированной ХЛ в 3 и 2 раза по сравнению с ДМСО (25,4 и 66,3 мВт/0,5 млн.кл. против 74,6 и 131,0 соответственно для примеров 1 и 2). Ламизил снижал этот показатель в 12 раз у пациента Н. и почти до нулевой отметки у пациентки З., то есть практически блокируя фагоцитоз (6,19 и 0,29 мВт/0,5 млн.кл. соответственно).

Таким образом, в рассмотренных клинических примерах при использовании дозы 5 мкг/мл ламизил был значительно токсичнее орунгала в отношении лейкоцитов периферической крови пациентов. Выраженное снижение фагоцитарной активности под действием ламизила может быть весьма негативным фактором с точки зрения патогенеза микоза, особенно в тех случаях, когда заболевание развивается на фоне предшествующей иммунодефицитной ситуации.

Полученные нами данные заслуживают детального изучения на более значительной группе больных и проведения соответствующей статистической обработки.

ВЫВОДЫ

1. При сравнительном изучении влияния крови человека и ее компонентов (плазма, гамма-глобулин, альбумин) на фунгицидную активность итраконазола и тербинафина *in vitro* установлено, что МПК итраконазола не изменяется, в то время как МПК тербинафина достоверно увеличивается. Что объясняется нейтрализацией активности препарата компонентами крови (плазмой, гамма-глобулином).

Тербинафин оказался более токсичным в отношении лейкоцитов крови по сравнению с итраконазолом и ДМСО по данным тестов оценки жизнеспособности клеток с трипановым синим и хемиллюминесценции гранулоцитов.

- 1 Земсков ВМ, Барсуков АА, Безносенко СА. Изучение функционального состояния фагоцитов человека (кислородный метаболизм и подвижность клеток). Методич рекомендации МЗ СССР. М., 1988: 18с.
- 2 Кашкин ПН, Шеклаков НД. Руководство по медицинской микологии. М. Медицина, 1978: 325 с.
- 3 Руководство по лабораторной диагностике онхомикозов. Под ред. А.Ю.Сергеева, ГЭОТАР. М., Медицина; 2000:154с.
- 4 Царев ВН, Гасанов МТ, Чувилкин ВН. Сравнительное изучение противогрибковой активности орунгала и ламизила *in vitro* (кассетный метод). *Рос журн кожи и вен бол* 2000. Медицина; 1: 48-50.
- 5 Aditya K Gupta, Richard K Scher, Piet De Doncker. Current managment of onychomycosis. *Dermatologic Clin* 1997;15(1): 121-131.
- 6 Arenas R, Dominguez-Cherit J, Fernandez LM. Open randomized comparison of itraconazole versus terbinafine in onychomycosis. *Int J Dermatol* 1993; 34: 138-143
- 7 Banerjee SN, Emori TG, Culver DH. et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States. *Am J Med* 1991; 3B: 86S-89S.
- 8 Beck-Sagne C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167: 1247-51.
- 9 Clayton YM. *In vitro* activity of terbinafine. *Clin Exp Dermatol* 1989; 128: 101-103.
- 10 Compas D, Touw DJ, de Goede PN. Rapid method for the analysis of itraconazole and hydroxyitraconazole in serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed* 1996; 13; 687(2): 453-456.
- 11 Fernandez-Torres B, Vazquez-Veiga H, Llovo X, Pereiro M Jr, Guarro J. *In vitro* susceptibility to itraconazole, clotrimazole, ketokonazole and terbinafine of 100 isolates of *Trichophyton rubrum*. *Chemother* 2000; 46(6): 390-394.
- 12 Hulsewede JW, Dermoumi H, Ansorg R. Determination of itraconazole and hydroxy-itraconazole in sera using high-performance liquid chromatography and a bioassay. *Zentralbl Bacteriol* 1995; 282(4): 457-464.
- 13 McGinnis MR, Nordoff NG, Ryder NS, Nunn GB. *In vitro* comparison of terbinafine and itraconazole against *Penicillium marneffei*. *Animicrob Agents Chemother* 2000; 44(5): 1407-1408.
- 14 Mock M, Monod M, Baudraz-Rosselet F, Panizzon RG. *Tinea capitis* dermatophytes: susceptibility to antifungal drugs tested *in vitro* and *in vivo*. *Dermatology* 1998; 197(4): 361-367.
- 15 Ryder NS, Wagner S, Leitner I. *In vitro* activities of terbinafine against cutaneous isolates of *Candida albicans* and other pathogenic yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(5): 1057-1061.
- 16 Ryder NS, Frank I. Interaction of terbinafine with human serum and serum proteins. *J Med Vet Mycol* 1992; 30(6):451-460.
- 17 Schafer-Korting M, Korting HC, Amann F, Peuser R, Lukacs A. Influence of albumin on itraconazole and ketokonazole antifungal activity: results of a dynamic *in vitro* study. *Animicrob Agents Chemother* 1991; 35(10): 2053-2056.
- 18 Schafer-Korting M, Korting HC, Rittler W, Obermuller W. Influence of serum protein binding on the *in vitro* activity of anti-fungal agents. *Infection* 1995; 23(5): 292-297.
- 19 Schmitt HJ, Bernard EM, Andrade J, Edwards F, Schmitt B, Armstrong D. MIC and fungicidal activity of terbinafine against isolates of *Aspergillus* spp. *Animicrob Agents Chemother* 1998; 32(5): 780-781.
- 20 Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care Units in Europe (EPIC). *JAMA* 1995; 274: 639-44.
- 21 Vincent J-L, Annessie E, Bruining H. et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic candida infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 1998; 24: 206-216.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАРУЖНЫХ ФОРМ КЕТОКОНАЗОЛА
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕРМАТОЗОВ,
ОБУСЛОВЛЕННЫХ PITYROSPORUM OVALE

Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский

TOPICAL KETOKONAZOLE IN THE TREATMENT
OF DERMATOSES ASSOCIATED
WITH PITYROSPORUM OVALE

E.R. Aravijskaya, MD, PhD, E.V. Sokolovsky, MD, PhD

Проблема терапии дерматозов, связанных с условно-патогенными микроорганизмами, приобретает особое значение в последние годы в связи с ростом числа пациентов с иммуносупрессией.² В настоящее время не вызывает сомнения важная роль липофильного дрожжеподобного гриба *Pityrosporum ovale* в развитии такого заболевания как себорейный дерматит. В патогенезе себорейного дерматита отводят определенную роль изменениям в защитной биологической системе поверхности кожи, вследствие которых *P. ovale* получает благоприятные условия для размножения и проявляет свойства патогенного гриба.^{1,3,4,5} Известно, что этот дерматоз встречается у 3–5% людей молодого возраста. Вместе с тем, незначительные его проявления в виде шелушения кожи волосистой части головы наблюдаются гораздо чаще – примерно у 50% населения. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов заболеваемость достигает 35–50%, причем себорейный дерматит является одним из первых симптомов СПИДа.¹

Кроме того, учеными отводится определенная роль *P. ovale* и в развитии розацеа, акне, себорейного псориаза.⁵

В связи с этим, особую значимость приобретают различные препараты для наружного использования, воздействующие на *Pityrosporum ovale*. Более того, известно, что пациенты с себорейным дерматитом нередко имеют повышенную чувствительность к наружным средствам, поэтому чрезвычайно важным является наличие у препарата минимального раздражающего эффекта и соответствие кислотности поверхности кожи.¹ В настоящее время существуют различные группы наружных средств: азольные производные, производные серы, дегтя, ихтиола, цинка пиритионата и др. Известно, что наиболее мощным противопитирозпорумным действием обладают препараты азольного ряда.^{3,4}

Одним из таких препаратов является кетоконазол, выпускающийся в форме 2% шампуня и 2% крема (Низорал, Янссен Силаг).

Целью настоящего исследования было изучить и оценить клиническую эффективность Низорал-шампуня и Низорал-крема при себорейном дерматите и других дерматозах.

На кафедре дерматовенерологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова изучалась эффективность шампуня и крема Низорал у больных с себорейным дерматитом, себорейным псориазом и розацеа. Под наблюдением находилось 286 больных. Из них – у 262-х были проявления себорейного дерматита различной степени выраженности на волосистой части головы, лице и туловище. По характеру клинических проявлений на коже головы устанавливался соответствующий тип себорей-

ного дерматита волосистой части головы¹ (Таблица 1). У 14 пациентов были проявления себорейного псориаза, у 10 – розацеа.

При поражении кожи волосистой части головы шампунь назначался 2 раза в неделю, при этом подчеркивалась необходимость его аппликации на кожу и волосы на 3–5 минут.

В случае сухой и жирной перхоти шампунь Низорал использовался в качестве монотерапии сроком на 1 месяц. В последующем назначались шампуни, содержащие деготь, цинка пиритионат и другие средства, а также использование шампуня Низорал 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели. Создалось впечатление, что у пациентов с сухим типом себорейного дерматита волосистой части головы, при наличии шелушения отрубевидного характера, отсутствии воспалительных явлений, сухих волос наилучший эффект достигался при назначении курса мытья шампунем Низорал с последующим переходом на постоянное мытье волос шампунями, содержащими цинка пиритионат и противорецидивным использованием Низорала 1 раз в 2 недели.

Для больных с жирным типом, или жирной перхотью, при наличии повышенного салоотделения, незначительного зуда, эритемы и чешуек, пропитанных кожным салом, наиболее эффективной оказалось назначение шампуня Низорал в течение 1 месяца с последующим переходом на шампуни, содержащие каменноугольный деготь, ихтиол, производные серы. Низорал использовался после основного курса 1 раз в неделю в качестве противорецидивного лечения.

При наличии выраженной эритемы, очагов мокнутия на волосистой части головы, зудящего диагностировался экссудативный тип себорейного дерматита. При этом шампунь Низорал применялся в качестве монотерапии только у 8 пациентов. У остальных больных клинический эффект был достигнут при назначении Низорала в сочетании со смазыванием кожи волосистой части головы в течение 5–7 дней растворами (лосьонами), содержащими топические глюкокортикоиды (мометазона фураат, бетаметазон) или комбинированными препаратами, включавшими стероиды и салициловую кислоту. При экссудативном типе наиболее эффективной схемой было применение Низорал-шампуня в течение 2-х месяцев с последующим переходом на другие моющие средства, обладающие противогрибковым эффектом и мытье Низорал-шампунем 1 раз в неделю. При этом выбор шампуней с противогрибковым эффектом осуществлялся с учетом индивидуальной реактивности пациента.

Кафедра
дерматовенерологии
с клиникой
Санкт-Петербургского
государственного
медицинского
университета им. акад.
И.П.Павлова
Е.Р. Аравийская,
Е.В. Соколовский

Department of
Dermatovenereology
Pavlov State Medical
University of
St. Petersburg
E.R. Aravijskaya, MD, PhD,
E.V. Sokolovsky, MD, PhD

Таблица 1 Распределение пациентов с себорейным дерматитом по клиническим формам

	Себорейный дерматит волосистой части головы			Себорейный дерматит лиц	Себорейный дерматит туловища
	Сухой тип	Жирный тип	Экссудативный тип		
Количество больных	183	56	23	103	53

При поражении кожи лица и туловища клинический эффект достигался при сочетанной терапии: периодическое мытье шампунем и аппликации крема Низорал 1-2 раза в день в течение 1 месяца.

У больных с себорейным псориазом позитивный эффект был зарегистрирован при назначении Низорал-шампуня в течение 2-х месяцев в комплексе с топическими глюкокортикоидами или комбинированными средствами, содержащими стероиды и кератолитики (не более 7-14 дней) в форме раствора (лосьона). При этом обязательной являлась общая терапия, включавшая витамины, препараты кальция, средства, улучшающие микроциркуляцию.

При розацеа положительная клиническая динамика зарегистрирована у 7 больных при ежедневном использовании крема на фоне адекватной сосудистой, седативной терапии, диеты и лечении сопутствующей патологии. В случае положительного эффекта на фоне применения крема назначались умывания лица шампунем с периодичностью 1 раз в неделю. При этом обнаружено, что минимальный эффективный курс наружной терапии кремом Низорал составляет 8 недель.

В целом переносимость шампуня и крема Низорал была хорошей. Пациенты отмечали комфортность в применении, легкость расчесывания волос после мытья шампунем, приятный запах. Непереносимость препарата была зарегистрирована у 2-х пациентов, которая проявлялась в усилении эритемы и зуда. У одной пациентки с обесцвеченными волосами отмечалось изменение оттенка волос после использования шампуня.

Таким образом, шампунь и крем с кетоконазолом показал свою эффективность в качестве монотерапии при себорейном дерматите волосистой части головы, лица, туловища. При экссудативном типе для усиления эффективности лечения показано сочетание шампуня с аппликациями топических стероидов в форме лосьона. При себорейном псориазе препарат эффективен в сочетании с наружной терапией комбинированными стероидами и общей традиционной терапией. При розацеа возможно назначение крема или периодические умывания шампунем Низорал в комплексе с другими наружными препаратами, сосудистыми и седативными средствами.

- 1 Красносельских ТВ, Михеев ГН. Себорейный дерматит: патогенез, особенности клинической картины (сообщение I). Журн дерматовенерол и косметол 1999; 1:38-43.
- 2 Родионов АН. Грибковые заболевания кожи. Руководство для врачей. СПб: Питер Паблишинг 1998: 288 с.
- 3 Carr MM, Pryce DM, Ive FA. Treatment of seborrheic dermatitis with ketokonazole. I. Responce of seborrheic dermatitis of the scalp to topical ketokonazole. *Br J Dermatol* 1987; 116:213.
- 4 McGinley KJ. Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 1975; 64: 403.
- 5 Shuster S. The pityrosporum aethology of dandruff and seborrheic dermatitis: the historical denouement. In: Seborrheic dermatitis and dandruff: A fungal disease. *Symp Royal Soc Med*. London, 17 December. 1987.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МНОГОСЛОЙНОЙ КУЛЬТУРЫ АУТОЛОГИЧНЫХ КЕРАТИНОЦИТОВ ДЛЯ КОСМЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НОРМО- И ГИПОТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ КОЖИ

О.С. Озерская

SUMMARY: *The new way of cosmetological correction of normo- and hypotrophic scars is represented, using several types of dermabrasion scar surfaces and biotechnological method of growing in vitro cultured autografts of keratinocytes according to enhanced Green method, using special porous film for wound covering "Polipor" (Russia).*

Keywords: scars, cultured epidermal autografts.

РЕЗЮМЕ: *Представлен новый современный подход к косметологической коррекции нормо- и гипотрофических рубцов с использованием различных вариантов дермабразии рубцовой поверхности и биотехнологического метода выращивания in vitro аутологичной культуры кератиноцитов по усовершенствованной методике Грина на специальных, отечественных, пористых пленках для раневых покрытий "Полипор".*

Ключевые слова: рубцы, культуры аутологичных клеток эпидермиса, кератиноциты.

ВВЕДЕНИЕ

Рубцы - это результат замещения собственных тканей кожи на соединительную в результате оперативных вмешательств и различных повреждающих факторов (механических, температурных, химических, ионизирующего излучения, глубокого деструктивного воспаления и т.д.).^{5,8} Подход к методам коррекции рубцов определяется их видом - гипер-, гипо-, нормотрофическим или келоидным.

Как видно из вышесказанного, для решения вопроса о способах лечения Р, определяющее значение имеет их клиническая разновидность. Известно, что иссекать или шлифовать келоидные рубцы без предварительного лечения нельзя, так как вероятность появления нового келоида после операции равна 100%. К сожалению, до сих пор не ясны все причины образования в одних случаях нормальных, а в других гипертрофических и келоидных рубцов, не определена четкая грань между ними, а следовательно и терапевтическое лечение их представляется достаточно сложным, несмотря на наличие большого количества известных на сегодняшний день методик.^{1,4,5,6} При рубцовых деформациях, нарушающих функции тканей, органов и систем, лечение на первом этапе проводится хирургами-пластиками, с последующей шлифовкой у дерматологов в случае наличия нормо-гипотрофических рубцов. В случае наличия нормо- и гипотрофических рубцов с ограниченной площадью, такие пациенты лечатся сразу у дерматологов. Дермабразия на сегодняшний момент - наиболее результативный метод реабилитации таких пациентов.^{2,8} Она позволяет сгладить неровности, имеющиеся в любом, самом малозаметном рубце, что является одним из наиболее желанных для пациентов моментов, так как после этого есть возможность различными камуфляжными способами уменьшить видимость рубца до минимума. Однако вид шлифованной поверхности зависит не только от профессионализма дерматолога во время операции, но во многом от способа ведения раневой поверхности после операции, от скорости ее эпителизации. Исследования последних лет дали

в руки дерматологам знания о биохимических и морфологических процессах, происходящих в кожной ране, чем в корне изменили представление о лечении кожных и рубцовых поверхностей после операции дермабразии.⁹ Современные увлажняющие раневые покрытия с коллагеном, гиалуроновой кислотой и ее производными позволяют создать оптимальные условия для заживления раневых поверхностей после оперативной шлифовки.³ Клеточные биотехнологии, бурно развивающиеся последние 5 десятилетий, широко используемые для лечения раневых поверхностей у обожженных^{4,10,11,12} позволили сделать попытку использовать их в сочетании с современными раневыми покрытиями для создания нового направления в коррекции рубцовых дефектов кожи с целью достижения максимального косметического эффекта. В данной работе представлены результаты изучения эффективности использования отечественной пористой пленки «Полипор», как «подложки» для пересадки аутологичных кератиноцитов на рубцы после дермабразии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для этой цели у пациентов брали биопсию - кусочек кожи с внутренней поверхности плеча за 10-14 дней до операции, выделяли из него механически и ферментативно базальные клетки. Кератиноциты выращивали в среде F12 с добавлением 10% сыворотки телят или крупного рогатого скота с холерным токсином при определенных условиях на пленке «Полипор».

После того, как слой кератиноцитов достигал оптимальной толщины, пациенту назначался день операции и под местным (2% лидокаин, 2% новокаин или ультракаин) или общим обезболиванием (диприван), в зависимости от площади поражения, делалась шлифовка рубцовой поверхности. Техника шлифовки, средства и методики, используемые для этой цели не отличаются от общепринятых.

После выравнивания поверхности рубца, гемостаза, поверхность шлифовки тщательно промывалась физ. раствором, высушивалась,

и на нее высаживалась культура аутологичных кератиноцитов, выращенных на пленках. В связи с наличием на пленках электрического заряда, противоположного заряду кожи она прилипала плотно к ране и не требовала дополнительной повязки. В таком виде пациент отпускался домой.

Под пленкой, благодаря наличию слоя собственных кератиноцитов, начинались процессы ускоренной репарации, приводящие к оптимизации заживления шлифованной поверхности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщая полученные данные можно сделать вывод, что шлифование рубцов (нормо- и гипотрофических) с использованием многослойного пласта аутологичных кератиноцитов приводит к значительному косметическому эффекту. Помимо традиционного улучшения вида Р после дермабразии за счет выравнивания поверхности Р с уровнем кожи, при данной технологии вступают в силу еще два механизма, которые и дают качественно новый результат:

1 – создание нового полноценного слоя эпидермиса из МПАК (многослойный пласт аутологичных кератиноцитов), который прикрывает сверху шлифованную поверхность,

2 – биостимулирование тканей рубца за счет аутологичных кератиноцитов (тканевая терапия), которые в процессе приживления к отшлифованной рубцовой поверхности продолжают активно делиться и вырабатывать ростковые факторы, являющиеся важнейшим пусковым моментом для репаративных процессов в рубце, приводящих к значительному улучшению его вида.^{11,12}

Самопроизвольное отпадение пленок с МПАК или удаление их в условиях перевязочной происходило в сроки от 8 до 12 дней в зависимости от площади рубцовой поверхности и глубины поражения, а также от индивидуальных особенностей состояния здоровья и кожи пациентов.

Сразу после снятия пленок, шлифованная поверхность рубцов мало чем отличалась от простой их дермабразии. Цвет кожи вокруг рубцов и над самим рубцом – полихроматичный с оттенками от розового до красного, с наличием вторичных корочек желто-коричневого цвета.

Через месяц после операции цвет шлифованной поверхности становился более однородным, исчезали вторичные корочки, петирии. В случае лечения пациентов с рубцами щек после акне (4 случая), нормо- и гипотрофических рубцов (7 случаев), они бледнели и приобретали более однородный оттенок.

Через три месяца практически у всех пациентов наступала нормализация цвета рубца. Через семь месяцев рубцы, в зависимости от клинической картины, локализации, возраста пациентов и времени, прошедшего после травмы, изменяли свой вид – от едва заметного следа до значительного косметического улучшения.

Трансплантированные кератиноциты ускоряют и улучшают эпителизацию рубца и улучшают его вид благодаря новообразованию сосудов, выработке коллагеназы, протеогликанов, улучшению обменных процессов и т.д. Прогнозируемый процесс трансформации вида рубца в лучшую сторону должен происходить на протяжении многих месяцев, по аналогии с результатами пересадки кератиноцитов на раневые поверхности обожженных, у которых через год восстанавливалась дерма и дермо-эпидермальные связи.⁴ Однако в связи с тем, что рубцовая поверхность имеет совершенно другое строение, чем рана обожженных, работа с рубцами имеет много особенностей и технических сложностей. Возможно, что для улучшения результатов лечения в ряде случаев будет необходима в многократном повторении описанного лечения. Продолжается также поиск других вариантов «подложек» для кератиноцитов. На сегодняшний день это направление в лечении рубцов находится на начальном этапе, проведено всего 11 таких операций и максимальный срок наблюдения наших пациентов после шлифования и восстановления кожи МПАК – 7 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представляемый вариант нового направления в лечении нормо- и гипотрофических рубцов кожи с помощью оперативной дермабразии с последующей пересадкой на шлифованную поверхность МПАК на современных раневых покрытиях может стать одним из самых эффективных и перспективных для лечения рубцов, значительно улучшить результаты традиционной дермабразии, ускорить процесс заживления и социально реабилитировать пациентов, морально страдающих от данной патологии, особенно на открытых участках тела.

На вышеописанный вариант лечения рубцов подана заявка на патент, номер приоритетной справки 99111224 от 24 мая 1999г.

- 1 Болховитинова ЛА, Павлова НН. Келоидные рубцы М. «Медицина» 1977.
- 2 Лапутин Е. Современное представление о дермабразии Ж. *Les Nouvel Esthetiques* 1999;1:18-20.
- 3 Костина, Н Рыдаева. Использование гиалуроновой кислоты в медицине и косметологии. *Научный альманах «Косметика и медицина»* 1999;2-3: 53-57.
- 4 Парамонов БА. Современные возможности и перспективы развития методов восстановления кожного покрова у тяжелообожженных. *Дисс ... док мед наук*, СПб. 1996.
- 5 Проценко ТВ. Комплексное лечение больных гипертрофическими рубцами с применением пограничных лучей Букки. *Дисс ... канд мед наук*, М, 1983.
- 6 Шафранов ВВ, Стенько АГ. Комплексное лечение больных келоидными рубцами методом СВЧ-криодеструкции. *Сбор докл научно-практической конференции*. М., 1999:122.
- 7 Кожа. Строение, функция, общая патология и терапия. Под редакцией ак. АМН СССР А.М.Чернуха и проф. Е.П.Фролова. М, *Медицина* 1982:206-209.
- 8 Фержтек О. Косметика и дерматология. М. «Медицина» 1990: 240.
- 9 Эрнандес Е. Клеточная терапия в косметологии. *Научный альманах «Косметика и медицина»*, 1999 2,3,41-51.
- 10 Green H, Kehinde O, Thomas J. Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. *Proc Nat Acad Sci US* 1979; 76: 5665-5668.
- 11 Langdon R, Halaban R, McGuire J. Cultured human keratinocytes produce mRNA for basic fibroblast growth factor (bFGF). *J Invest Dermatol* 1988; 90: 579A.
- 12 Ritow H. A major factor contributing to epidermal proliferation in inflammatory skin desiaases appears to be interleukin 1 or a related protein. *Proc Nat Acad Sci* 1987; 84:1940-1944.

ФАМЦИКЛОВИР, АЦИКЛОВИР И ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАЗА В ТЕРАПИИ ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ

Б.Н.Кривошеев, Ю.М.Криницына, Е.Г.Ефремова, А.В.Карпова, О.В.Шкурина

РЕЗЮМЕ: Наблюдали 79 больных опоясывающим лишаем. По результатам лечения 55 из них представлена сравнительная оценка терапевтической эффективности дезоксирибонуклеазы (ДНКазы), фамцикловира (фамвира) и ацикловира (зовиракса). Полученные данные сравнивали с результатами лечения 24 больных без применения вирусостатических препаратов. Терапевтическая эффективность всех трех препаратов оказалась идентичной. Включение их в комплексную терапию в 2 - 3 раза сокращало сроки разрешения основных симптомов острой фазы болезни и в 2,5 раза уменьшало число больных с постгерпетической невралгией. ДНК-аза, фамвир и зовиракс оцениваются высокоэффективными и могут быть рекомендованы в качестве методов выбора при опоясывающем лишае. Лечение ДНКазой обходится в 8 - 10 раз дешевле, чем зовираксом и фамцикловиrom, что в современных социально-экономических условиях очень важно для большинства больных.

Ключевые слова: опоясывающий лишай, дезоксирибонуклеаза, фамцикловир (фамвир), ацикловир (зовиракс), лечение.

Опоясывающий лишай (ОЛ) этиологически связан с нейротропным герпес-вирусом Varicella Zoster. Первичное инфицирование им обычно происходит в детстве и проявляется клинически в виде ветряной оспы, однако вирус длительное время продолжает персистировать в периферических нервных сплетениях, спинальных ганглиях и ганглиях черепно-мозговых нервов.^{4, 27} Реактивации вируса и, как следствие этого, возникновение ОЛ способствуют иммунодефицитные состояния различного генеза, включая и ВИЧ-инфекцию, висцеральная патология, пожилой возраст, переохлаждение, травмы и другие факторы риска.^{3, 21, 28} ОЛ достаточно часто регистрируется в практике дерматолога и, по статистическим данным, составляет от 1 до 1,5% амбулаторных больных. Без применения современных лекарственных препаратов вирусостатического действия полное разрешение проявлений ОЛ на коже наступает в среднем через 3-5 недель, болезнь характеризуется более тяжелым течением и у 40 - 60% больных осложняется постгерпетической невралгией.^{4, 21, 27}

Для топического и системного лечения поражений кожи и слизистых оболочек, вызываемых герпес-вирусами, предложено много лекарственных средств, обладающих противовирусной активностью – хелепин, алпизарин, флакозид, метисазон и другие, однако более эффективными в терапии герпес-вирусных инфекций считается ацикловир, особенно при внутривенном его введении,^{15 - 17, 23} валацикловир,^{14, 22} фам-цикловир^{1, 9, 10, 13, 19} и отечественные препарат дезоксирибонуклеаза (ДНКазы).^{2, 6, 8, 11}

Нами в комплексной терапии ОЛ использованы ДНКазы (ОАО «Самсон», Санкт-Петербург), ацикловир (зовиракс) фирмы «Glaxo Wellcome», Великобритания) и фамцикловир (фамвир) фирмы «Smith Kline Beecham», Великобритания). Зовиракс и фамвир были любезно предоставлены нам в порядке гуманитарной помощи региональными представителями фирм. В данном сообщении представлена сравнительная оценка терапевтической эффективности указанных препаратов у больных ОЛ.

Противовирусный механизм действия ДНКазы связан с ее способностью деполимизировать вирусную ДНК в инфицированных клетках до моно- и олигонуклеотидов путем расщепления межнуклеотидных связей. В результате чего тормозится размножение вирусов. ДНКазы не обладает высокой термостабильностью и в организме человека быстро инактивируется, что требует многократных в день введений препарата. Проникая в клетки, она гидролизует вирусную ДНК, однако фермент не повреждает собственную ДНК клеток, поскольку он захватывается клеточными мембранами и внутри клеток изолирован от ядерных структур в эндосомах, где происходит его взаимодействие с вирусом.^{5, 12}

Ацикловир в инфицированных клетках под действием вирусной тимидинкиназы метаболизируется в трифосфат ацикловира, который ингибирует репликацию вирусной ДНК и подавляет размножение вирусов. Противовирусная активность ацикловира сохраняется только при высокой его концентрации в крови, что для достижения терапевтического эффекта при ОЛ требует 5-кратного в день назначения больших доз препарата. Фамцикловир в сравнении с ацикловиrom обладает более высокой биодоступностью (до 77%) и сохраняет терапевтическую активность в инфицированных клетках в течение 9-14 часов.²⁵ В организме фамцикловир биотрансформируется в активную форму – пенцикловир, средство которого к вирусной тимидинкиназе в 100 раз выше, чем у ацикловира.^{20, 26} Указанные положительные качества фамцикловира обеспечивают более удобный режим лечения (3-х кратный в день прием препарата) и более высокую терапевтическую эффективность у больных ОЛ, в том числе и в отношении постгерпетической невралгии.¹⁹ Ацикловир и фамцикловир не оказывают влияния на синтез собственной ДНК в клетках человека и являются безопасными.¹⁸

Наблюдали 79 больных (34 мужчин и 45 женщин) в возрасте от 42 до 84 лет (средний возраст 62,5±2,4 года). У 31 пациента диагностировали буллезную и у 48 – буллезно-геморрагическую форму ОЛ. У 30 больных

высыпания на коже располагались по ходу межреберных нервов, у 24 – ветвей тройничного нерва, у 17 – нервов поясничного и у 8 – плечевого сплетений. У 27 человек заболевание протекало в легкой форме и у 52 – характеризовалось течением средней тяжести. У 68 из 79 больных ОЛ сопровождался выраженным болевым синдромом, особенно в ночное время, что существенно нарушало качество их жизни. Все больных обследовались и лечились в кожном отделении многопрофильной клинической больницы, куда они поступали в сроки от 3 до 12 дней (в среднем через $6,2 \pm 0,5$ дней) после возникновения первых признаков болезни. По результатам клинического обследования у 62 из 79 пациентов обнаружены различные сопутствующие заболевания, в том числе болезни сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь, склероз сосудов головного мозга) – у 46, желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка, хронический панкреатит, язвенный колит, хронический гастродуоденит) – у 27, дыхательной системы (бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких с явлениями легочно-сердечной недостаточности) – у 20 и прочие болезни (рак молочной железы, сахарный диабет, пиелонефрит и другие) – у 10 человек. У 25 из них выявлено от 2 до 3 сопутствующих заболеваний. Начало болезни 23 пациента связывали с простудным фактором, 9 – с нервным стрессом. У 2 больных манифестация ОЛ, по-видимому, была связана с системной кортикостероидной терапией, которая проводилась им по поводу бронхиальной астмы, и у 1 – заболевание возникло на фоне рака молочной железы. Не смогли указать причину, спровоцировавшую начало болезни, 44 человека.

В зависимости от проводившегося лечения больные были разделены на 4 группы. В 1-ю группу (группа сравнения) вошло 24 человека. Им назначали комплекс традиционных лекарственных средств без применения вирусостатических препаратов. Больные получали витаминотерапию, анальгетики внутрь или в виде инъекций, антигистаминные препараты, физиотерапевтические методы лечения, наружную терапию. При осложнении герпетических высыпаний вторич-

ной инфекцией пациентам назначали антибиотики широкого спектра действия (эритромицин, тетрациклин, доксициклин). Эта группа больных была сформирована на основании архивных материалов клиники. Больным 2-й, 3-й и 4-й групп наряду с общепринятыми лекарственными средствами в комплексное лечение включали вирусостатические препараты. Пациенты 2-й группы (24 человека) получали ДНК-азу. Фермент в дозе 25 мг разводили в 4-5 мл 0,5% раствора новокаина и вводили внутримышечно через каждые 4 часа с ночным перерывом. Поскольку ДНКаза является гетерогенным белковым препаратом, то во избежание возможных аллергических реакций за 30-40 мин до первой инъекции больным вводили внутримышечно 30 мг преднизолона, а весь курс терапии проводили с применением антигистаминных препаратов. В зависимости от достигаемого терапевтического эффекта лечение продолжали в течение 5-7 дней. Показаниями для отмены препарата служили стихание острых воспалительных явлений в очагах поражения кожи и прекращение новых высыпаний пузырьков. Общая курсовая доза ДНКазы варьировала от 650 до 900 мг. Больные 3-й группы (11 человек) получали фамцикловир (фамвир) по 0,25 г 3 раза в день, а пациенты 4-й (20 человек) – ацикловир (зовиракс) по 0,8 г 5 раз в день. Продолжительность курса лечения в обеих группах составляла 7 дней, а курсовая доза препаратов – 5,85 и 28,0 г соответственно.

Группы больных формировали с учетом пола, возраста, сроков болезни до начала лечения, формы и тяжести течения ОЛ (таблица 1). Представленные в этой таблице данные свидетельствуют, что по основным клинико-статистическим параметрам группы больных оказались идентичными, что является одним из необходимых условий при сравнительной оценке результатов лечения различными лекарственными препаратами.

Достижимый терапевтический эффект оценивали по срокам констатации у больных следующих клинических критериев: 1) четко выраженное ослабление болевого синдрома; 2) прекращение высыпаний новых пузырьков; 3) полное коркообразование и разрешение острых воспалительных явлений в очагах поражения; 4) частичное или полное отторжение корок. Важным оценочным критерием считали отсутствие в конце лечения признаков постгерпетической невралгии. Экономический эффект рассчитывали по затратам на лекарственные препараты и срокам пребывания больных в стационаре.

У больных 1-й группы высыпание новых пузырьков прекращалось через 7-10 дней после начала лечения. К исходу второй – началу третьей недели у большинства из них наступало полное коркообразование и обычно в эти же сроки разрешались признаки острого воспаления кожи. На четвертой неделе наблюдалось частичное или полное отторжение корок, на месте которых оставались пигментные пятна. Заметное ослабление интенсивности болевого синдрома у 12 из 24 больных этой группы отмечено на третьей неделе лечения. При выписке из стационара у них в области разрешившихся очагов поражения оставались парестезии (чувство онемения кожи, ощущение покалывания и т.п.).

Таблица 1 Клинико-статистическая характеристика больных по группам в зависимости от проводившегося лечения

Клинико-статистические критерии	Группы больных и методы лечения			
	1-я традиционные методы (n=24)	2-я ДНКаза (n=24)	3-я фамцикловир (n=11)	4-я ацикловир (n=20)
Возраст больных, годы (M±m)*	63,1±1,9	61,0±1,9	62,8±4,5	62,3±2,5
Сроки болезни до начала лечения, дни (M±m)	6,1±0,5	5,6±0,5	6,2±0,5	7,1±0,6
Пол, количество больных**				
– мужчины	11	10	5	8
– женщины	13	14	6	12
Форма опоясывающего лишая, кол-во больных**				
– буллезная	11	10	2	8
– буллезно-геморрагическая	13	14	9	12
Течение болезни, кол-во больных**				
– легкое	7	8	4	8
– средне-тяжелое	17	16	7	12

Примечание: достоверности различий не установлено:

* - по критерию Стьюдента ($p > 0,1-0,5$);

** - по критерию соответствия ($\chi^2 = 2,21-2,69$ при $n^* = 3$; $p > 0,3-0,5$).

Однако у 10 больных, несмотря на проводимую терапию, болевые ощущения сохранялись, а у 2 – интенсивность болевого синдрома к концу лечения стала нарастать. У этих 12 (50%) пациентов развилась постгерпетическая невралгия. Больные этой группы находились в стационаре от 25 до 30 дней (в среднем $27,1 \pm 0,4$ дня).

У больных 2-й, 3-й и 4-й групп, лечившихся с применением вирусостатических препаратов, терапевтический эффект по сравнению с пациентами 1-й группы регистрировался в более ранние сроки. Высыпание новых пузырьков прекращалось через 2-4 дня после начала лечения. Полное коркообразование и разрешение острых воспалительных явлений наступало к концу первой – началу второй недели лечения, а полное или частичное отторжение корок у большинства больных – к концу второй – началу третьей недели. Сроки достижения терапевтического эффекта во всех трех группах по этим клиническим критериям оказались идентичными и достоверных различий не имели (таблица 2). Однако, у больных 2-й и 3-й групп, лечившихся ДНКазой и фамциклоviром, четкое снижение интенсивности болевого синдрома наблюдалось через 3-4 дня, тогда как при назначении ацикловира (4-ая группа), такой эффект достигался несколько позднее, обычно через 5-7 дней после начала лечения.

Таблица 2 Сроки разрешения клинических симптомов опоясывающего лишая в зависимости от проводившегося лечения, дни ($M \pm m$)

Симптомы болезни	Группы больных и методы лечения			
	1-я традиционные методы (n=24)	2-я ДНКазы (n=24)	3-я фамциклоvir (n=11)	4-я ациклоvir (n=20)
Ослабление интенсивности болевого синдрома	15,1±0,9	3,8±0,2**	3,6±0,4**	6,1±0,5*
Прекращение высыпания новых пузырьков	8,1±0,2	2,9±0,2*	2,9±0,3*	3,2±0,1*
Полное коркообразование и разрешение признаков острого воспаления кожи	14,0±0,6	6,2±0,3*	5,9±0,3*	5,9±0,2*
Частичное или полное отторжение корок	21,6±0,9	12,3±0,4*	13,5±0,7*	12,6±0,4*

Примечание: * - достоверные различия в сравнении с 1-й группой ($p < 0,001$)

** - достоверные различия в сравнении с 1-й и 4-й группами ($p < 0,001$)

Постгерпетическая невралгия из 55 больных, получавших комплексное лечение с применением вирусостатических препаратов, развилась только у 10 (18,2%) пациентов, в том числе у 4 человек, лечившихся ДНКазой, 2 - фамциклоviром и 4 - ациклоviром. Независимо от назначавшихся вирусостатических препаратов Постгерпетическая невралгия обычно формировалась у тех больных, которые начинали лечение в сроки от 9 до 12 дней (в среднем через $10,5 \pm 0,5$ дней) после возникновения первых симптомов ОЛ. У больных же, начавших лечение на первой неделе болезни (в среднем через $5,3 \pm 0,2$ дней) признаков постгерпетической невралгии при выписке из стационара не наблюдалось. У них в области разрешившихся очагов поражения кожи оставались парестезии и эпизодически отмечались легко переносимые болевые ощущения, которые быстро купировались анальгетиками.

Сроки пребывания в стационаре больных 2-й группы составляли $17,0 \pm 1,0$, 3-й - $16,0 \pm 1,1$ и 4-й - $19,4 \pm 1,3$ дней, т.е. включение в

комплексную терапию ОЛ современных вирусостатических препаратов в сравнении с традиционными методами позволяет сократить сроки стационарного лечения в среднем на 7-10 дней. Стоимость одного койко-дня в бюджете Дорожной клинической больницы составляет в среднем 441,7 руб. В эту сумму входит стоимость предусмотренных медико-экономическими стандартами медикаментов, объема обязательного лабораторно-инструментального обследования, физиотерапевтических процедур, питания больного, зарплата медицинского персонала и прочие расходы. Расчеты показывают, что сокращение сроков стационарного лечения больного на 7-10 дней дает экономический эффект от 3091,7 до 4417 руб. Поскольку фамциклоvir, ациклоvir и ДНКазы не входят в перечень препаратов, предусмотренных медико-экономическими стандартами, то расходы на их приобретение, как правило, оплачивает больная. На фармацевтическом рынке Новосибирска средняя цена ацикловира в упаковке, предназначенной на курс лечения ОЛ (70 таблеток по 400 мг) составляет 1924 руб, а фамцикловира (21 таблетка по 250 мг) – 2442 руб. При назначении ДНКазы больному требуется в среднем 3 упаковки, каждая из которых содержит 10 флаконов препарата по 25 мг. Средняя стоимость 1 упаковки 80 руб, т.е. курс лечения ДНКазой обходится больному в 240 руб.

Большинство больных лечение вирусостатическими препаратами переносили хорошо. Пациенты, получавшие ДНКазу, за исключением болезненности на местах внутримышечных инъекций препарата других побочных эффектов не отмечали. Головная боль и легкая тошнота наблюдались у 2 больных, лечившихся ациклоviром, и у 1 - фамциклоviром. Указанные побочные эффекты, которые больные связывали с приемом лекарств, регистрировались в первые 2-3 дня после назначения препаратов, были выражены минимально и не требовали отмены лечения.

Проведенные нами клинические наблюдения в 4 идентичных по основным клинико-статистическим параметрам группах больных ОЛ показали преимущества комплексной терапии с применением препаратов вирусостатического действия. По сравнению с традиционными методами лечения включение этих препаратов в комплекс лечебных процедур в 2 - 3 раза сокращало сроки разрешения основных симптомов острой фазы болезни и в 2,5 раза уменьшало число больных, у которых ОЛ завершалось формированием постгерпетической невралгии. Терапевтическая эффективность ДНКазы, фамцикловира и ацикловира в отношении поражений кожи оказалась идентичной. В сроках прекращения высыпаний новых пузырьков, разрешения признаков острого воспаления кожи, коркообразования и частичного или полного отторжения корок при лечении этими препаратами достоверных различий ($p < 0,5$) не установлено. Однако при назначении ДНКазы и фамцикловира четко выраженное ослабление интенсивности болевого синдрома наступало в среднем в 1,5 раза быстрее, чем при лечении ациклоviром. Аналогичные результаты получены в сравнительных исследованиях терапевтической эффективности фамцикловира и ацикловира у больных ОЛ и другими авторами.^{1,19}

Побочные реакции при назначении фамцикловира и ацикловира в виде головной боли и легкой тошноты отмечены нами у единичных больных. Минимальная их выраженность не служила поводом прекращать лечение. Проведившиеся ранее исследования на больших контингентах больных по оценке безопасности фамцикловира и ацикловира показали, что наиболее частыми побочными эффектами являются головная боль и головокружения, повышенная утомляемость и диспепсические расстройства. Однако эти реакции обычно наблюдаются при длительном (до 30 дней и более) применении препаратов, а частота клинически значимых побочных эффектов не превышает 1,9% и достоверно не отличается от таковой в сравнении с группой плацебо.²⁴ ДНККаза как гетерогенный белковый препарат обладает слабыми антигенными свойствами и может у части больных вызывать аллергические реакции в виде зуда и кожных сыпей, но такие побочные эффекты при сроках лечения от 5 до 7 дней наблюдаются редко.⁷ ДНККаза, фамцикловир и ацикловир, взаимодействуя с вирусной ДНК, вместе с тем не повреждает собственную ДНК человека,^{5, 12, 18} что является положительным качеством этих препаратов и обеспечивает безопасность их применения в медицинской практике.

Таким образом, наши клинические наблюдения дают основание оценить все три препарата высокоэффективными и рекомендовать их в качестве методов выбора при лечении больных ОЛ. Фамцикловир по сравнению с ацикловиrom обеспечивает более удобный режим лечения (3-х кратный в день прием препарата) и в 1,5 раза быстрее снижает интенсивность болевого синдрома у больных ОЛ. Оба препарата с успехом могут применяться в амбулаторной практике. ДНККаза, не уступая фамцикловиру и ацикловиру по терапевтической эффективности, требует обязательной госпитализации больного в связи с необходимостью многократных в день внутримышечных инъекций препарата. В этом, пожалуй, заключается ее единственный недостаток. Вместе с тем для пациента при вы-

боре метода лечения очень важным критерием является его стоимость. В современных социально-экономических условиях ДНККаза, как метод выбора, более доступен для большинства больных и обходится в среднем в 8-10 раз дешевле, чем лечение ацикловиrom (зовираксом) или фамцикловиrom (фамвиром).

- 1 Галегов ГА. Хламидийная и вирусная инфекции - перспектива лечения в XXI веке: 4-я Сибирская междисциплинарная научно-практическая конференция: Тезисы. Новосибирск, 1999; 41-42.
- 2 Гуртов АН, Лесников ЕП, Салганик РИ и др. *Журн невропатол и психиатр* 1976; 9: 1315-1318.
- 3 Довжанский СИ, Кандауров ВВ, Утц СР. Кожные проявления при СПИДе: Методические разработки. Саратов, 1988; 12 с.
- 4 Каламкарян АА, Мордовцев ВН, Трофимова ЛЯ. Клиническая дерматология: Редкие и атипичные дерматозы. Ереван, 1989; 568 с.
- 5 Коваленко ГА, Майстренко АГ, Христолюбова НЕ, Салганик РИ. *Цитология* 1984; 5: 566-570.
- 6 Кривошеев БН, Салганик РИ, Лесников ЕП и др. 7-й Всесоюзный съезд дерматовенерологов: Тезисы докладов (Львов, 13-16 ноября 1979). М., 1979; 2:428-430.
- 7 Кривошеев БН, Мотовилова НН, Салганик РИ и др. *Вестн дерматол* 1987; 1:29-33.
- 8 Кривошеев БН. Боль и ее лечение. Новосибирск, 1996; 4: 18-21.
- 9 Кривошеев БН, Криницына ЮМ, Ефремова ЕГ и др. Актуальные вопросы современной медицины: Тезисы докладов 10-й научно-практической конференции врачей (17-19 мая 2000г.). Новосибирск, 2000; 377.
- 10 Кубанова АА, Федоров СМ, Масюкова СА, Владимиров ЕВ. *Вестн. дерматол* 1996; 6:27-28.
- 11 Лечение кожных и венерических болезней: Руководство для врачей. Под ред. А.Л. Машкиллейсона. М., 1990; 560 с.
- 12 Майстренко АГ, Коваленко ГА, Христолюбова НЕ, Салганик РИ. Изв. СО АН СССР 1985; 6: 117-121.
- 13 Самгин МА, Халдин АА. *Вестн дерматол* 2000; 3: 40 - 42.
- 14 Семенова ГБ, Губанова ЕИ. ЗППП (Москва). 1598;2:29 - 30.
- 15 Третьякова ЕИ. *Рос журн кож и вен бол* 1998; 3: 39-41.
- 16 Ackland SP, Bishop JF, Whiteside MG. *Med J Australia* 1983; 1:637-638.
- 17 Balfour H, Bean B, Zaskin O. et al. *New Engl J Med* 1983; 308: 1448-1453.
- 18 Boyd MR, Safrin S, Kern ER. *Antiviral Chem Chemother* 1993; 4 (1):3-11.
- 19 Degreef H. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4:241-246.
- 20 Eamshaw DL, Bacon TH, Darlison SJ. et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2747-2757.
- 21 Muraki R, Kitamura K, Tokunaga S, Natano H. *Nishinohon J Dermatol* 1986; 48; 934 - 941.
- 22 Perry CM, Fanlids D. *Drugs*. 1996; 52: 754 - 772.
- 23 Revnz J, Hnraux JM. *Ann Dermatol Venerol* 1983;110:507 - 511.
- 24 Saltzman R, Jurewicz R, Boon R. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2454-2457.
- 25 Standring-Cox R, Bacon TH, Horward BA et al. *Antiviral Res* 1994; 23(1):96.
- 26 Vere Hodge RA, Perkins RM. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:223-229
- 27 WassilewSW, Lilie MZ. *Hautkrankh.* 1986; 61: 773 - 778.
- 28 Williamson BC. *Cutis*. 1987; 40: 485 - 486.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОЦЕССАХ, ПРОИСХОДЯЩИХ В РАНЕВЫХ ПОВЕРХНОСТЯХ КОЖИ И СПОСОБАХ ИХ КОРРЕКЦИИ

О.С.Озерская

Огромное количество людей страдает от последствий различных травм кожи. Это рубцы после операций, ожогов, порезов, различных хронических воспалительных процессов. Ученые всего мира пытаются найти средства для устранения рубцов и предотвращения их появления. Естественно, зная механизмы, происходящие в раневых поверхностях, приводящие к образованию нормальных или патологических рубцов, легче найти средства и методы для ускорения процессов репарации и безрубцового восстановления кожных покровов. Что же происходит в коже при ее травмировании?

Повреждения кожи на сосочковом уровне, как правило, заживают без рубцов за счет сохранившихся фрагментов базальной мембраны с кератиноцитами и за счет эпидермиса наружного волосяного влагалища, из базальных клеток которого и базальной мембраны и происходит восстановление всех слоев кожи. Соответственно повреждения глубже сосочкового и среднего слоя дермы, при которых не сохраняются придатки кожи – волосы, сальные и потовые железы, заканчиваются всегда рубцеванием. Рубец – это не что иное, как компенсаторная реакция кожи в виде клеточной регенерации и гиперплазии тканей с целью сохранения гомеостаза.¹² Как правило, образование рубца начинается с основания и краев раны.

Клинически рубцы делятся на нормотрофические, атрофические гипертрофические, гипертрофические и келоидные.¹ При глубокой деструкции тканей развивается гипотрофический рубец, лежащий ниже уровня кожи. Рубец, лежащий на уровне окружающей кожи называется нормотрофическим или атрофическим. При инфицированных, длительно незаживающих ранах, при наличии предрасполагающих факторов, таких как недостаток олигоэлементов (цинк, медь, железо, кобальт), витаминов С, Е, А, локализации травм на шее, груди, животе; при диабете и т.д. образуются гипертрофические или келоидные рубцы.^{1,8,13} При гипертрофических рубцах происходит образование рубцовой «+ ткани», по площади адекватной раневой поверхности.⁹ Келоиды – плотные, растущие во всех направлениях за пределы кожной раны ярко-розовые с синюшным оттенком, зудящие рубцы.^{1,8} Все молодые рубцы, сроком до 6 месяцев имеют ярко розовую окраску, которая постепенно в течение нескольких месяцев бледнеет и только ткань келоидного рубца может оставаться яркой до нескольких лет.

Любая травма кожи, располагающаяся глубже сосочкового слоя влечет за собой повреждение базальной мембраны и капилляров поверхностной сосудистой сети, что приводит к аутоактивации фактора XII или фактора Хагемана (HF), индуцирующего процессы свертывания крови, фибринолиз, активацию калликреин-кининовой системы. Активная

форма HF запускает «кининогенез», включает каскадный механизм внутрисосудистого свертывания крови. При повреждении эндотелия появляются также вещества, стимулирующие полиморфноядерные лейкоциты, которые в свою очередь усиливают повреждение сосудистой стенки. Все это приводит к замедлению кровотока, а затем к его полной остановке.^{6,7,11,12} Таким образом, нарушение микроциркуляции является предвестником развития воспаления.¹³ Из всех медиаторных систем плазмы, включающихся при повреждении эндотелия, основное значение имеет система комплемента – сложная многоступенчатая полимолекулярная система сывороточных белков, обеспечивающая гуморальный иммунитет. Фрагменты комплемента C_{3a} и C_{5a} являются плазменными медиаторами воспаления. Они способствуют проницаемости эндотелия, активизации фагоцитов, тучных клеток и их медиаторов. Так запускается механизм воспалительных реакций при травмах кожи. CL_s – фермент, расщепляющий компоненты комплемента C_4 , C_2 с образованием C_3 – конвертазы. Чаще этот механизм осуществляется с участием IgG, IgM, входящих в состав иммунного комплекса кожи. C_3 – конвертаза относится к протеазам и расщепляет C_3 на 2 фрагмента – C_{3a} и C_{3b} . C_{3a} переходит в жидкую фазу. C_{3b} соединяет компонент комплемента C_5 , который распадается на C_{5a} и C_{5b} . C_{5a} также переходит в жидкую фазу. Таким образом образуются фрагменты C_{5a} и C_{3a} , обладающие хемотаксисными свойствами, которые становятся плазменными медиаторами воспаления. Через C_{5a} к воспалению могут подключаться тучные клетки, которые выделяют целую «обойму» медиаторов (гистамин, серотонин, хемотаксин для эозинофилов и др.). При дефиците ингибитора CL_s и C_3 , возможно на уровне генетически детерминированного дефекта, очаг воспаления принимает торпидное течение.^{6,7}

Воспаление – это возникшая в ходе эволюции стереотипная защитно-приспособительная местная сосудисто-тканевая реакция живых систем на действие патогенных раздражителей, вызвавших повреждение. В качестве основных компонентов оно включает в себя изменения кровообращения, преимущественно микроциркуляторного русла, повышение сосудистой проницаемости, миграцию лейкоцитов в зону повреждения и их активную деятельность в ней, направленную на восстановление гомеостаза.¹¹ В недрах воспалительной реакции зарождается программа фиброзных преобразований зоны повреждения. Очаг воспаления связан с костным мозгом и лимфоидным аппаратом, из которых с кровью поступают клетки, входящие в состав инфильтрата. Он также находится под контролем гормонов и других внешних стимулов.

К эффекторам гнойного или экссудативно-деструктивного воспаления относятся нейт-

рофилы или полиморфноядерные лейкоциты (ПМЛ). В пользу эффекторной роли ПМЛ говорит их чрезвычайно высокий флогогенный потенциал, проявляющийся гиперпродукцией и гиперсекрецией лизосомальных гидролаз (простогландины), лейкотриенов, биооксидантов, обуславливающих повреждение эндотелия, расстройство микроциркуляции и деструкцию матрикса соединительной ткани в зоне повреждения. Наряду с эти нейтрофилы являются источником факторов, с помощью которых другие клетки, в том числе тромбоциты, тучные клетки, эозинофилы, мононуклеары подключаются к процессу воспаления. У них есть также специальные рецепторы к IgG и C₃. Под влиянием иммунных комплексов нейтрофилы активируются и выделяют в среду массу флогогенов, включая тромбогенные факторы. Тромбоз микрососудов ведет к быстрому некрозу периваскулярных тканей и формированию реактивных полинуклеарных инфильтратов.^{6,7}

Итак, на первом этапе экссудативно-деструктивного воспаления формируются кооперативные связи между полиморфноядерными лимфоцитами-эффекторами и гуморальными медиаторами. Прежде всего между ПМЛ и системой комплемента. ПМЛ может служить источником прекаликрина и способствовать увеличению локальной концентрации брадикинина. Кроме того, под влиянием протеаз активных нейтрофилов из высокомолекулярных плазменных предшественников образуются особые лейкокинины, повышающие проницаемость микрососудов и создающих условия для фильтрации плазменных хемотаксинов и последующего притока клеток в очаг воспаления. ПМЛ образуют агрегаты и прилипают к стенкам сосудов. ПМЛ участвуют в образовании факторов сосудистой проницаемости из плазменных предшественников (лейкокинины, брадикинины, анафилотоксин и др). Все эти медиаторы концентрируются в зоне контакта ПМЛ с эндотелием. ПМЛ действуют в содружестве. Таким образом, медиаторы ранней фазы воспаления обуславливают фильтрацию плазмы в зону будущего воспаления, в то время, как флогогены, выделяемые ПМЛ, готовят сосудистую стенку для пропускания клеток. Затем ПМЛ выпускают псевдоподии, цитоплазматические отростки, и выбираются из сосуда наружу, им помогают ферменты (катепсин, эластаза и др.) Попадая в инфильтрат, ПМЛ реализует свой эффекторный потенциал. При затягивании процесса воспаления - «хронизации», удлиняется нейтрофильная фаза инфильтрации и тормозится фибропластический процесс (нейтрофилы очищают зону повреждения от инфекции и продуктов распада аутолитических клеток, подготавливая фронт работы для моноцитов – макрофагов).

Мононуклеарные фагоциты, или макрофаги (Мф) обеспечивают в значительной степени неспецифическую защиту организма за счет своей фагоцитарной функции. Секретируемые макрофагами цитокины выполняют эффекторные и регуляторные функции. В частности, интерлейкин –1 способствует активации Т-лимфоцитов. Активированный Т-лимфоцит продуцирует и секретирует интерлейкин-2, активирующий Т-лимфоцит, который продуцирует интерферон-γ, активи-

рующий функцию макрофагов и выработку интерлейкина-1. Мф обеспечивают гомеостаз, работая, как его эффекторы. Они регулируют деятельность лимфоцитов, фибробластов, выделяют окись азота (NO), без которой клетки эпителия не могут начать миграцию, не смотря на наличие факторов роста в среде.^{6,7,12}

Факторы роста - медиаторы белковой природы регулируют скорость размножения и характер дифференцировки клеток. Помимо влияющих на рост клеток классических гормонов эндокринных желез, таких как инсулин, соматотропин, тиреоидные гормоны и др., клеточная регенерация и гиперплазия регулируется полипептидными ростовыми факторами клеточного происхождения нескольких видов: факторами роста эпидермиса, тромбоцитарным фактором роста, фактором роста фибробластов, инсулиноподобными факторами роста, фактором роста нервов и трансформирующим фактором роста.²²

Тромбоцитарный фактор роста активирует пролиферацию глиальных, гладкомышечных клеток и фибробластов. Он играет основную роль в стимуляции заживления ран. Стимулами для его синтеза является тромбин, фактор роста опухолей и гипоксия. Содержится в тромбоцитах.

Фактор роста фибробластов стимулирует пролиферацию клеток эндотелия, фибробластов, играет существенную роль в стимуляции новых капиллярных сосудов, хроническом воспалении, стимулирует продукцию внеклеточного матрикса.

Трансформирующий фактор роста представляет группу белковых сигнальных молекул, включающий ингибины, стимулины, костный морфогенетический фактор. Продуцируется многими видами клеток и прежде всего тромбоцитами и костной тканью. Стимулирует миграцию фибробластов (Ф) и моноцитов, образование грануляционной ткани, рост новых сосудов, образование коллагеновых волокон.

Наряду со стимуляторами клеточного роста в реализации процессов регенерации и гиперплазии важную роль играют ростовые ингибиторы, среди которых особое значение имеют простагландины, циклические нуклеотиды и кейлоны. К неспецифическим ингибиторам относятся полиергин или опухолевой фактор роста – бета. Он подавляет пролиферацию эпителиальных, мезенхимальных и гемопоэтических клеток. Многие эпителиальные и мезенхимальные клетки отвечают на полиергин увеличением синтеза белков внеклеточного матрикса – коллагена, фибронектина, белков клеточной адгезии. Образование и организация структуры внеклеточного матрикса является необходимым условием для репарации раневых участков, таким образом полиергин – важный фактор регуляции восстановления целостности ткани.^{12,18,21,23}

В коже основным источником факторов роста являются Мф и фибробласты. Факторы роста связываются с определенными рецепторами на поверхности клеток и включают механизмы клеточного деления и дифференцировки.¹³ Клетки-эффекторы в очаге воспаления принимают активное участие в разрастании соединительнотканых и паренхи-

матозных структур как в остром, так и в хроническом очаге воспаления, где репаративные процессы зачастую принимают уродливые формы и сводятся к неадекватному разрастанию фиброзной ткани.

Фиброгенез находится под контролем «триады»: лимфоциты + макрофаги + фибробласты. Другие клетки могут модулировать функцию триады через гистамин и другие биогенные амины. Продукты распада тканей активируют Т-лимфоциты, которые через лимфокины подключают макрофаги к фибробластическому процессу или напрямую стимулируют макрофаги протеазами (некротормонами). Мононуклеары не только стимулируют функцию фибробластов, но и тормозят их, выступая в качестве истинных регуляторов фиброгенеза, выделяя медиаторы воспаления и другие протеазы.

Рост фибробластов при заживлении ран вначале стимулируется (PDGF) – ростковым фактором тромбоцитов, фактором роста фибробластов (FGF), затем MDGF- фактором роста макрофагов.^{4,7,22}

В зоне мононуклеарной инфильтрации одновременно протекают процессы фибриногенеза и фиброклазии, то есть разрушения коллагенсодержащих структур. Последнее нередко расценивается как индикатор обострения воспаления, а преобладание фибриногенеза – как его затихание. В разрушении коллагенсодержащих структур участвуют разные типы клеток и прежде всего фибробласты, в таких случаях их называют фиброкластами (Фк). Часть фиброкластов не только поглощает и переваривает коллаген, но и секретирует коллагеназу, которая атакует фибриллярные структуры соединительной ткани. Есть мнение, что размер рубца, который остается на коже после заживления раны зависит главным образом от активности коллагеназы.⁵ Коллагеназу секретируют также макрофаги. В местах прямого контакта макрофагов с коллагеновыми волокнами, pH среды снижается до 5 и более. Кислая среда создает благоприятные условия для реализации катаболических эффектов лизосомальных гликозидаз, расщепляющих углеродные компоненты матрикса соединительной ткани.^{4,7}

Коллагеназа расщепляет коллаген, но образующиеся пептиды растормаживают новый синтез коллагена в фибробластах. Поэтому высокая активность коллагеназы в очаге воспаления еще не означает, что он застрахован от фиброзных преобразований. Если в очаг воспаления перестают поступать свежие макрофаги, а старые теряют способность секретировать коллагеназу – возникает реальная предпосылка для накопления коллагена.

Общую регуляцию фибробластических процессов обеспечивают гормоны. Существенную роль играют пептидные «парагормоны», выделяемые клетками, входящими в состав, так называемой диффузной эндокринной системы (АРИД- системы). Они разбросаны по многим органам и тканям (ЦНС, эпителий ЖКТ и дыхательных путей). Имеет место высокая чувствительность мезенхимальных клеток к нейропептидам – гетерогенным белкам, играющим роль нейромодуляторов и нейрогормонов. Они регулируют клеточные взаимодействия посредством которых могут ослаблять или усили-

вать воспаление. К числу агентов, существенно модифицирующих реакции соединительной ткани в остром воспалении относятся бета – эндорфины и вещество Р. Бета-эндорфины оказывают противовоспалительное действие, а вещество Р – потенцирует воспаление.⁷

Процессы восстановления кожи в результате ее повреждения глубже сосочкового слоя преимущественно протекает в дерме, где соотношение между клетками и межклеточным веществом смещено в сторону межклеточного вещества, которое представлено фибриллярными белками, гликопротеинами, протеогликанами и гликозамингликанами. Клетки взаимодействуют между собой и с внеклеточным матриксом через мембранные рецепторы, адгезивные межклеточные и клеточно-матриксные молекулы, медиаторы.^{12,15}

В процессе купирования воспалительной реакции восстанавливается матрикс соединительной ткани. К одним из самых главных структурных компонентов внеклеточного матрикса относится гликопротеид фибронектин (Фн). Являясь адгезивной молекулой и существующей в двух видах – клеточном и плазматическом, фибронектин в межклеточном матриксе выполняет роль стропил и обеспечивают прочное сцепление фибробластов с матриксом соединительной ткани. В результате электронномикроскопического исследования были получены данные об образовании отростков фибробластов, в которых проходят актинические пучки филаментов, посредством клеточного фибронектина с коллагеновыми волокнами межклеточного вещества.¹⁷ При заживлении ран Фн играет роль первичного каркаса, создающего определенную ориентацию фибробластов и коллагеновых волокон в зоне репарации. Фн активно нарабатывается Мф и Ф в очаге воспаления, вызывая аттракцию фибробластов и переход от фазы собственно воспалительной инфильтрации к гранулематозно-фиброзной ткани. Молекулы клеточного фибронектина связываются друг с другом с помощью дисульфидных связей и вместе с коллагеном, эластином, гликозамингликанами и заполняют межклеточный матрикс.^{6,15} Фн может выступать в качестве регулятора сбалансированности фибробластических процессов, связываясь с фибриллами коллагена и ингибируя их рост. Существуют и другие адгезивные молекулы – все они создают опорную сетку по которой перемещаются клетки, передавая информацию друг другу при помощи медиаторов: цитокинов, факторов роста, окиси азота и др., связываясь с определенными рецепторами на поверхности клеток.

На этапе ранозаживления основными действующими клетками являются макрофаги и фибробласты. Установлено, что фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста и инсулиноподобный фактор ускоряют заживление ран.²² Напротив трансформирующий фактор роста – бета (TGF-В) стимулирует образование рубцовой ткани.¹⁸ Активируя деятельность макрофагов или блокируя определенные рецепторы клеточных мембран можно регулировать процесс репарации кожи, например, используя иммуностимуляторы которые действуют на неспецифический иммунитет, активируя

макрофаги. Известно, что Мф имеет рецепторы, распознающие маннозосодержащие и глюкозосодержащие полисахариды (маннаны и глюканы), которые содержатся в Aloe Vera, отсюда понятен механизм действия его препаратов, используемых при длительно незаживающих ранах и язвах.¹⁵

Основа и наиболее распространенная клеточная форма соединительной ткани- фибробласт. В функцию Ф входит продукция углеводно-белковых комплексов (протеогликанов и гликопротеинов), образование коллагеновых, ретикулиновых, эластических волокон, регуляция метаболизма и структурной стабильности этих элементов, в том числе их катаболизма, регуляция своего «микроокружения» и эпителиально-мезенхимального взаимодействия. Ф вырабатывают гликозаминогликаны, из которых наиболее важное значение имеет гиалуроновая кислота (ГК). Она оказывает стимулирующее действие на фибробласты, усиливая их миграцию и активируя синтез коллагена, обладает дезинфицирующим, противовоспалительным и ранозаживляющим действием. ГК образует комплексы с белками, имеет большую молекулярную массу и высокую водоудерживающую способность. Находясь в межклеточном пространстве соединительной ткани в виде стабильного геля с водой, обеспечивая вывод продуктов метаболизма через кожу.^{4,15} В комплексе с волокнистыми компонентами Ф определяют также пространственную структуру (архитектонику) соединительной ткани. Популяция Ф неоднородна. Ф разной степени зрелости делятся на малодифференцированные, юные, зрелые и неактивные Ф. Кроме того существуют еще фиброкласты – зрелые формы, в которых процесс лизиса коллагена преобладает над функцией его продукции.^{4,6,7} Особенно широк диапазон клеточных форм при хроническом воспалении и фиброзирующих процессах. В келоидных рубцах присутствуют атипичные, гигантские, патологические Ф, размером (от 10x45 до 12x65 мкм), являющиеся патогномичным признаком келоида.¹⁴ Ф, полученные из гипертрофических рубцов (ГР), называют миофибробластами за счет сильно развитых пучков актинических филаментов, образование которых ассоциируется с удлинением формы Ф из ГР.¹⁷

Коллаген (К) – основная структурная единица дермы и рубцовой ткани синтезируется фибробластами. Это фибриллярный белок, состоящий из длинных фибриллярных нитей. На 30% он состоит из глицина и около 25% из гидроксипролина и гидроксизина. Основная структура коллагена – триплетная полипептидная цепь, образующая структуру тройной спирали. Молекулы коллагена построены из альфа-цепей разных видов. Существует 4 вида альфа-цепей, их сочетание определяет тип коллагена. После выхода проколлагена во внеклеточную среду, молекулы коллагена (тропоколлагена) собираются в коллагеновые волокна и пучки. Известно, что в условиях гипоксии и воспаления, когда выделяются различные биологически активные вещества, фибробласты реагируют усиленным синтезом коллагена, вследствие чего развивается фиброз тканей, или патологические рубцы. Образование

коллагеновых волокон требует определенных условий. Слабокислая среда, некоторые электролиты, хондроитинсульфат и другие полисахариды ускоряют фибрилlogenез. Витамин С, катехоламины, ненасыщенные жирные кислоты, особенно линолевая, тормозят полимеризацию коллагена.¹³ Наличие недифференцированных патологических функционально активных фибробластов, миофибробластов, в совокупности с избыточным биосинтезом коллагена, обеспечивает постоянный рост гипертрофических и келоидных рубцов. Саморегуляция синтеза и распада коллагена регулируется аминокислотами, находящимися в среде, так поликатион поли – L лизин угнетает биосинтез К., а полианион поли – L глутамат его стимулирует. Коллаген вызывает аттракцию новых фибробластов и индуцирует в них синтетические процессы. В зависимости от конкретной ситуации Ф то вырабатывает К, то секретирует коллагеназу под влиянием протеаз, прежде всего активатора плазминогена.^{4,6,7}

При хронизации процесса регенерации, наличии гнойного воспаления, гипоксии тканей и других predisposing моментов начинается неадекватное, патологическое разрастание соединительной ткани с преобладанием там функционально активных с высоким обменом веществ, патологических фибробластов, выделяющих повышенное количество трансформирующего фактора роста-бета, что приводит к выработке большого количества атипичного коллагена и к росту келоидных или гипертрофических рубцов.²³ В молодых гипертрофических рубцах обнаружено увеличение коллагена I типа и увеличение димера (бета-цепей). В молодых келоидных рубцах уменьшено содержание коллагена III типа по сравнению с гипертрофическими рубцами.²⁰ В последние годы с помощью высокочувствительного твердофазного иммуноферментного анализа обнаружены естественные аутоантитела к медиаторам воспаления и различным типам коллагена. Возможно в этом кроется причина бурного разрастания рубцовой ткани при келоидах и яркость их клинических характеристик.²³

Таким образом из вышесказанного следует, что уменьшая воспаление, гипоксию тканей, ускоряя процесс заживления раневой поверхности, регулируя процесс образования медиаторов воспаления, факторов роста, можно улучшать вид рубца и уменьшать риск появления патологических рубцов.

Для успешного восстановления кожного покрова после травмы необходимо:

- активировать деятельность макрофагов;
- создать влажную среду в раневой поверхности для свободного перемещения клеток;
- присутствие в ране молекул гиалуроновой кислоты, коллагена, фибронектина, протеогликанов;
- присутствие медиаторов, способствующих ускорению эпителизации, (фактора роста фибробластов эпидермального фактора роста, инсулиноподобного фактора);
- снять воспаление;
- нормализовать синтез и распад коллагена;
- заблокировать действие трансформирующего фактора роста-бета.

Из вышесказанного вытекает появление новых тенденций в ведении раневых поверх-

ностей, ожоговых ран, трофических язв и др. Подсушивающие процедуры и составы, которые дезинфицировали рану и создавали корку, являющуюся одновременно защитным покрытием и которые использовались в дермато-косметологических операциях несколько десятилетий становятся анахронизмом. Им на смену пришли различные покрытия из фибрина, коллагена, гиалуроновой кислоты, силикона, гидроколлоидов, гидрогелей, альгинатов и др.^{4,5} Однако и эти современные покрытия не являются совершенными.

Живая клетка уже давно привлекала взгляды ученых. Возможность создания в пробирке тканей, органов, живых биологических систем – вот предел мечтаний генных инженеров и биотехнологов. И именно в этом направлении работали ученые начиная с 1941 года, когда P. Medovar впервые показал принципиальную возможность роста кератиноцитов *in vitro*.¹⁹ В 1979 г. Green с соавторами¹⁶ открыли перспективы лечебного применения клеточной культуры кератиноцитов в восстановлении кожных покровов при обширных ожогах, после чего эта методика, постоянно совершенствуясь, стала использоваться хирургами ожоговых центров.¹⁰ Попытка использовать идею Грина при лечении раневых поверхностей в дермато-хирургической практике при различной кожной и косметологической патологии, а также для коррекции рубцов открывает новые возможности в реабилитационной косметологии с максимальным косметическим эффектом.

- 1 Болховитинова ЛА, Павлова МН. Келоидные рубцы. М, Медицина, 1977.
- 2 Гарагян СА, Самсонов ВА, Полевой ОЮ. Аутоантитела к коллагенам 5 типов у больных ограниченной склеродермией. М, Вестн Дерматол 1990; 12: 4-6.
- 3 Гарагян СА. Терапия тигазоном больных ограниченной склеродермией. Исследование естественных аутоантител к некоторым медиаторам воспаления, к коллагенам. Дисс ... канд мед наук, М., 1991.

- 4 Костина Г, Рыдаева Н. Использование гиалуроновой кислоты в медицине и косметологии. *Научный альманах «Косметика и медицина»* 1999; 2-3: 53-57.
- 5 Марголина А. Коллагеназа – скальпель биохимира. *Ж Косметика и медицина*, 1998; 5: 51-55.
- 6 Мяделец ОД, Адашкевич ВП. Функциональная морфология и общая патология кожи. Витебск, Изд Витебск Мед Инст 1997: 83-88.
- 7 Маянский ДН. Хроническое воспаление. Москва. Медицина, 1991.
- 8 Плаксин ЛН. Келоидные рубцы после ожога напалмом и их хирургическое лечение. Дисс ... канд мед наук, М., 1967.
- 9 Проценко ТВ. Комплексное лечение больных с гипертрофическими рубцами с применением лучей Букки. Дисс ... канд мед наук, М., 1983.
- 10 Парамонов БА. Современные возможности перспективы развития методов восстановления кожного покрова у тяжелообожженных. Дисс ... док мед наук. СПб., 1996.
- 11 Серов ВВ, Шехтер АБ. Соединительная ткань. М. «Медицина», 1981.
- 12 Учебник для высших заведений. Под редакцией академика РАМН Б.И. Ткаченко. Основы физиологии человека. Москва, «ЛИТЕРА», 1998.
- 13 Кожа. Строение, функция, общая патология и терапия. Под редакцией академика АМН СССР А.М. Чернуха и проф. Е.П. Фролова. М, «Медицина», 1982: 200-211.
- 14 Шафранов ВВ, Короткий НГ и др. СВЧ-криогенное лечение келоидных рубцов у детей и его морфологическое обоснование. *Ж Анналы хирургии* 1997; 5.
- 15 Эрнандес Е. Клеточная терапия в косметологии. *Научный альманах «Косметика и медицина»* 1999; 2-3: 41-51.
- 16 Green H, Kehinde O, Thomas J. Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. *Proc Nat Acad Sci Us* 1979; 76: 5665-5668.
- 17 Chi-Ying Tsai, Ken-ichiro Hata, et al. Contraction potency of hypertrophic scar-derived fibroblasts in a connective tissue model in vitro analysis of wound contraction. *Ann of Pl Surg* 35(6): 638-646.
- 18 Lin RY, Sullivan KM, et al. Exogenous transforming growth factor-beta amplifies own expression and induces scar formation in a model of human fetal skin repair. *Ann Surg* 1995; 222(2): 146-154.
- 19 Medawar P. The cultivation of adult mammalian skin epithelium in vitro. *J Microsc Sci* 1948; 89(2): 187-196.
- 20 Podobed OV, Prozorovskii NN et al. Comparative study of collagen hypertrophic and keloid cicatrix. *Vopr med Khim* 1996; 42(3): 240-245.
- 21 Shah M, Foreman D, Ferguson M. Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming growth factor-beta. *Lancet* 1992; 339(8787): 213-214.
- 22 Sobiczwska E, Szmigielski S. The role of selected growth factors in the wound healing process. *Przegl Lek* 1997; 54(9): 634-638.
- 23 Nakajima H, Kishi T, Tsuchiya Y et al. Exposure of fibroblasts derived from keloid patients to low-energy electromagnetic fields: preferential inhibition of cell proliferation, collagen synthesis and transforming growth factor beta expression in keloid fibroblasts in vitro. *Ann Plast surg* 1997; 39(5): 536-541.

ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

А.Н. Родионов, Т.С. Смирнова, И.Н. Теличко, Е.В. Ходосевич,
А.А. Готовчиков, А.Н. Проценко, Е.А. Артамонова, О.В. Латий

Ключевые слова: ликвородиагностика, спинномозговая жидкость (СМЖ).

Инфицирование и дальнейшие патологические изменения нервной системы при сифилисе встречаются через несколько недель и месяцев после заражения и проявляются в различных клинических формах.^{9, 6, 12}

В разные периоды сифилиса выявляются признаки поражения центральной нервной системы с преобладанием в современных условиях клинически стертых и малосимптомных форм нейросифилиса.³ Это создает трудности для своевременной диагностики поражений нервной системы, учитывая что патогномичных для данной патологии симптомов и синдромов практически не существует.

Подразделение нейросифилиса на ранние и поздние формы условно. Различают ранний нейросифилис (до 5 лет от момента заражения, в основном в первые 2-3 года) и поздний (не ранее 6-8 лет после заражения). Однако известны случаи ранних форм нейросифилиса спустя 5 лет с момента заболевания и, наоборот, развития спинной сухотки и прогрессивного паралича в относительно раннем периоде.^{1, 6}

В раннем нейросифилисе (РН) выделяют скрытый (латентный) сифилитический менингит, менингоневротическую форму сифилитического менингита (базальный менингит), сифилитическую гидроцефалию, острый генерализованный (манифестный) сифилитический менингит, сифилитический менингомиелит, ранний менинговаскулярный сифилис¹, асимптомный нейросифилис.¹¹

Развитию нейросифилиса могут способствовать недостаточное лечение ранних форм сифилиса, травмы (особенно черепно-мозговые), тяжелые психические переживания, длительное умственное переутомление, интоксикации (особенно алкоголем, наркотиками), сопутствующие инфекции, нарушения иммунного статуса, в том числе ВИЧ-инфекция, перенесенные ранее менингиты, энцефалиты не сифилитической этиологии, подростковый возраст больных, эндокринопатии.^{2, 11}

Частота манифестных форм специфических поражений нервной системы заметно снизилась в последние годы^{4, 7} и в структуре заболеваемости нейросифилисом преобладают стертые и скрытые формы с незначительной или отсутствующей клинической симптоматикой. Целью нашей работы явилось совершенствование диагностики, изучение клинических особенностей раннего нейросифилиса на современном этапе.

В 1999 году нами были обследованы 43 больных (с обязательным исследованием СМЖ) в разные периоды сифилиса. Люмбальные пункции проводились пациентам с клиническими симптомами поражения нервной системы, при скрытых ранних и поздних формах сифилиса, при вторичном реци-

дивном сифилисе с проявлениями в виде алопеции и лейкодермы (методические указания № 98/273 М., 1999 г. "Лечение и профилактика сифилиса"), а также больным с клиническими и серологическими рецидивами сифилиса, больным, страдающим алкоголизмом и наркоманией, больным с симптомами поражения нервной системы, которые не могут быть объяснены данными анамнеза, пациентам, имеющим сопутствующие заболевания такие, как носительство антител к гепатитам "С" и "В", тиреоидиты различной степени выраженности и сочетанные инфекции передаваемые половым путем. Возраст больных от 12 до 58 лет, 15 мужчин и 28 женщин. Распределения больных по периодам заболевания приведено в таблице 1.

Все больные осматривались неврологом, офтальмологом, ЛОР врачом, инфекционистом и гинекологом, по показаниям эндокринологом. В динамике проводились клинические, биохимические, серологические (включая ИФА, РПГА) исследования крови, а также все пациенты были обследованы на другие инфекции передаваемые половым путем.

Патологические изменения в ликворе установлены у 29 больных (таблица 2).

Наиболее информативные показатели на наш взгляд СМЖ - это содержание белка, цитоз, КСР, РИФ и реакция Ланге. Параллельно мы проводили исследования ликвора методами ИФА и РПГА (официально не утвержденными в России).

В норме цитоз в СМЖ согласно большинству авторов не превышает $6,0 \times 10^6$ /л клеток у людей старше 10 лет. В норме верхняя граница общего белка, содержащегося в ликворе, считается 0,45 г/л. Считается, что реакция Ланге, выраженная цифрами 01000000000, а графически изображенная в виде слегка изломанной кривой, является нормальной.⁸ Что касается РИФ СМЖ, то отрицательный результат, фактически исключает наличие нейросифилиса, однако высокая чувствительность этой реакции иногда затрудняет интерпретацию полученных результатов при нормальном составе СМЖ.¹⁰ По данным Л.В. Павлик и соавт.⁴ у 45,7% больных, а по данным MARRA,¹³ у 1/3 пациентов результаты РИФ указывали на патологические изменения ликвора. Большинство исследователей считает, что РИФ со СМЖ является абсолютно обязательным диагностическим тестом при постановке диагноза нейросифилиса.

Стоит отметить достаточно высокую чувствительность и специфичность РПГА (ТРНА), проводимую с ликвором. Специфичность и чувствительность реакции ИФА ниже RW и РПГА (вероятно это связано с тем, что гематоэнцефалический барьер проходит только IgG, IgM не проходит гематоэнцефалический барьер).

Нами поставлен диагноз раннего нейросифилиса 29 больным (таблица 3).

Кафедра кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург, Городской кожно-венерологический диспансер, г. Санкт-Петербург
А.Н. Родионов,
Т.С. Смирнова,
И.Н. Теличко,
Е.В. Ходосевич,
А.А. Готовчиков,
А.Н. Проценко,
Е.А. Артамонова,
О.В. Латий

Таблица 1 Распределение обследованных больных по периодам сифилиса

Период заболевания	Количество обследованных больных	из них		Средний возраст
		мужчин	женщин	
Сифилис I серопозитивный	4 (9%)	2 (5%)	2 (5%)	22
Сифилис II свежий	5 (12%)	1 (2%)	4 (9%)	30
Сифилис II рецидивный	19 (44%)	5 (12%)	14 (32%)	27
Сифилис скрытый ранний	13 (30%)	7 (16%)	6 (14%)	29
Сифилис скрытый поздний	2 (5%)	-	2 (5%)	51
Итого	43 (100%)	15 (35%)	28 (65%)	32

Таблица 2 Патологические изменения в ликворе в разные периоды сифилиса до начала лечения у 29 больных.

Показатель	Сифилис I серопозитивный	Сифилис II свежий	Сифилис II рецидивный	Сифилис скрытый ранний	Сифилис скрытый поздний	Итого
Цитоз	0	10 (3%)	9 (31%)	2 (7%)	2 (7%)	14 (48%)
Содержание Белка	0	0	0	2 (7%)	1 (3%)	3 (10%)
Реакция Вассермана	0	2 (7%)	9 (31%)	3 (10%)	2 (7%)	16 (55%)
РПГА (ТРНА)	0	1 (3%)	9 (31%)	3 (10%)	2 (7%)	15 (51%)
РИФ	1 (3%)	3 (10%)	15 (52%)	8 (28%)	2 (7%)	29 (100%)
РИТ	0	0	0	0	0	0
ИФА*	0	2 (7%)	5 (17%)	2 (7%)	2 (7%)	11 (38%)
Реакция Ланге	1 (3%)	3 (10%)	5 (18%)	5 (18%)	1 (3%)	15 (51%)

* иммуноферментный анализ только с IgG

Таблица 3

Период заболевания	Количество обследованных больных	Поставлен диагноз раннего нейросифилиса
Сифилис I серопозитивный	4 (9%)	1 (2%)
Сифилис II свежий	5 (12%)	3 (7%)
Сифилис II рецидивный	19 (44%)	15 (35%)
Сифилис скрытый ранний	13 (30%)	8 (18%)
Сифилис скрытый поздний	2 (5%)	2 (5%)
Итого	43 (100%)	29 (67%)

Таблица 4 Распределение клинических форм раннего нейросифилиса в разные периоды сифилиса

Период сифилиса	Асимптомный ранний нейросифилис	Скрытый (латентный) сифилитический менингит	Менингоневротическая форма сифилитического менингита (базальный менингит)
Сифилис I серопозитивный	1 (2%)	-	-
Сифилис II свежий	2 (5%)	1 (2%)	-
Сифилис II рецидивный	6 (14%)	6 (14%)	3 (7%)
Сифилис скрытый ранний	6 (14%)	2 (4,5%)	-
Сифилис скрытый поздний	-	2 (4,5%)	-
Итого	15 (35%)	11 (25%)	3 (7%)

Диагноз асимптомного раннего нейросифилиса был поставлен 15 больным (35%) на основании резко положительной РИФ в ликворе и патологической реакции Ланге, при отсутствии жалоб больного, специфической неврологической и офтальмологической симптоматики.

Диагноз скрытый (латентный) сифилитический менингит поставлен 11 больным (25%), при этом в ликворе цитоз (лимфоцитарный плеоцитоз) был от 8 до $58,0 \times 10^6$ /л клеток, КСР, РИФ, а также ИФА, РПГА у всех больных были резко положительными. Умеренные диффузные головные боли в течение нескольких недель, месяцев до госпитализации наблюдались только у 5-х больных, на 4-5 день пенициллинотерапии головные боли регрессировали. У 4 из них в анализе ликвора был выраженный лимфоцитарный плеоцитоз (более 30 клеток). Менингеальные синдромы отсутствовали у всех больных этой группы.

Трем пациентам (7%) поставлен диагноз базального менингита (менингоневротичес-

кая форма сифилитического менингита). В ликворе умеренный плеоцитоз, резко положительные КСР. В одном случае отмечалось поражение III пары (глазодвигательных) черепных нервов слева, которое регрессировало после окончания антибиотикотерапии. Во втором случае имелось одностороннее поражение VIII пары (слуховых) черепных нервов, проявившиеся субъективно резким снижением слуха (аудиограмма не проводилась). В процессе лечения наблюдалась положительная динамика. В третьем случае регистрировался специфический 2-х сторонний неврит зрительного нерва как одно из проявлений базального менингита. Больной отмечал снижение остроты зрения, мелькание “мушек” перед глазами. Офтальмологически отмечалась гиперемия дисков зрительного нерва (ДЗН), нечеткость их контуров, расширение вен и сужение артерий сетчатки. На фоне специфической терапии, назначенной совместно с офтальмологом отмечалась повышение остроты зрения, уменьшение гиперемии ДЗН, увеличение четкости ДЗН.

В результате неврологического обследования больных до, во время и после лечения нами была отмечена двусторонняя пирамидная недостаточность у 15 больных в виде анизорефлексии, оживление рефлекторного фона с расширением рефлексогенных зон, положительных симптомов Россолимо-Вендеровича, Якобсона-Ласка. Полиневритический синдром выявлялся у 20 пациентов. Учитывая контингент пациентов (злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков, асоциальный образ жизни, закрытые черепно-мозговые травмы в анамнезе), мы полагаем, что полиневритический синдром, синдром пирамидной недостаточности не всегда можно рассматривать как специфические неврологические симптомы, характерные для поражений нервной системы при сифилисе. Такого же мнения мы придерживаемся и по отношению к 3 больным у которых выявлялись шаткость при ходьбе, неустойчивость в позе Ромберга (элементы сенситивной атаксии). Выше описанные неврологические симптомы и синдромы практически не регрессировали после окончания специфического лечения.

В последнее время в зарубежной печати появились первые сообщения о применении в диагностике нейросифилиса магнито-резонансной томографии МРТ, компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии с использованием одиночной фотонной эмиссии.⁵ Трём пациентам со скрытым (латентным) сифилитическим менингитом до начала лечения была проведена компьютерная томография головного мозга. Во всех трех случаях патологических изменений выявлено не было. На наш взгляд целесообразнее проводить такое исследование больным с менингоневротической формой раннего нейросифилиса и поздними формами нейросифилиса.

Всем больным было назначено лечение согласно методическим указаниям, но ввиду того, что с октября 1999 года введены новые методические указания № 98/273 “Лечение и профилактика сифилиса”, 12 больных прошли лечение согласно новым методическим указаниям, а именно по 20 млн ЕД бензилпенициллина натриевой соли внутривенно

капельно в сутки в течение 14 суток (курсовая доза 280 млн ЕД). Другие 17 больных получили лечение соответственно по 1 млн ЕД бензилпенициллина натриевой соли 6 раз в сутки в/мышечно в течение 28 суток (курсовая доза 168 млн ЕД). Всем больным параллельно назначались поливитамины, инъекции витаминов В1; В6; В12, а также реабилитационная терапия, рекомендуемая офтальмологом, неврологом.

Важно отметить, что в результате повторных пункций больным латентным менингитом сразу после окончания лечения в/в капельным методом, значительно регрессировали показатели ликвора: у всех больных цитоз снижался до нормальных цифр, у большинства больных полностью негативировались КСР. У больных с латентным менингитом, получивших курсовую дозу 168 млн ЕД пенициллина внутримышечно в повторном анализе ликвора сразу после лечения отмечалось снижение цитоза, но не было его нормализации, КСР оставались положительными. Учитывая контингент больных, в дальнейшем после лечения затруднительно проводить люмбальные пункции 1 раз в 6 месяцев согласно методическим указаниям.

ВЫВОДЫ

1. В настоящее время повысилась роль ликворологического обследования ранних форм нейросифилиса в связи с тем, что преобладают асимптомные, стертые формы данного заболевания.

2. При ликвородиагностике больных ранним нейросифилисом выявляется клеточно-белковая диссоциация (преобладание у большинства больных плеоцитоза по сравнению с нормальными цифрами белка).

3. При асимптомном нейросифилисе наиболее чувствительным показателем в ликворе, свидетельствующим о поражении нервной системы, является положительная

РИФ, несмотря на отсутствие неврологической симптоматики.

4. Необходимо внедрять РПГА (ТРНА) в исследования ликвора, т.к. ее чувствительность и специфичность не уступает RW.

5. При ранних формах нейросифилиса отмечаются изменения зрачковых реакций, а именно симптом Аргайла-Робертсона (изолированный), поздний зрачковый моносиндром (анизокория, симптом Аргайла-Робертсона, деформация зрачков), что ранее было характерно только для поздних форм нейросифилиса.

6. Для установления клинической формы нейросифилиса необходимы ликвородиагностика, заключения невролога, офтальмолога, ЛОР врача, а при необходимости использование КТ; МРТ; аудиограммы.

7. Лечение больных латентным менингитом внутривенно капельным введением пенициллина привело к ускоренной негативации КСР и нормализации цитоза.

- 1 Мавров ИИ. Половые болезни (энциклопедический справочник). Киев, 1994.
- 2 Милич МВ. Некоторые вопросы современного нейросифилиса. *Вестн дерматол* 1965; 2:77-79.
- 3 Одинак ОМ. Неврологические особенности течения сифилиса в современных условиях. *Дис ... кан мед наук* СПб, 1999.
- 4 Павлик ЛВ, Кондратенко ЛА, Малкова ЛН, Негрудская ПЕ, Шаваева ГЭ. Ликвородиагностика ранних форм нейросифилиса. *Вестн дерматол* 1983; 6: 71-75.
- 5 Прохоренков ВИ, Гринштейн АБ, Родиков МВ. К проблеме диагностики нейросифилиса. *Вестн дерматол* 1998; 1:35-38.
- 6 Родионов АН. Сифилис. СПб., 1997.
- 7 Шапошников ОК. Венерические болезни. М., 1991.
- 8 Хамидов ША, Джаилова ЗХ, Киличев РМ, Горина ВП. Случай раннего нейросифилиса. *Вестн дерматол* 1989; 6:76-77.
- 9 Цветанова ЕМ. Ликворология. Киев, 1986.
- 10 Штульман ДР, Лосева ОК, Тактамышева ЭШ. Клиника, диагностика и лечение современного нейросифилиса. *ИППП* 1999; 2:13.
- 11 Яхно НН, Штульман ДР, Мельничук ПВ. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. М., 1995; 1.
- 12 Hook III EW. Editorial respons: diagnosing neurosyphilis. *Clin Infect Dis* 1994; 18:295-297.
- 13 Hook III EW, Marra CM. Acquired syphilis in adults. *N England J of Med* 1992; 16: 1060-1069.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СЕРОЛОГИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ СИФИЛИСА

(по материалам кожно-венерологических диспансеров г. Санкт-Петербурга)

Т.В.Красносельских, Е.В.Соколовский, Г.В.Радовицкая, П.О.Амелина,
А.В.Игнатовский, Е.В.Самойлова

THE PRESENT SITUATION WITH SEROLOGICAL RESISTANCE IN TREATED SYPHILIS

(based on the data of St. Petersburg's Skin and Venereal Diseases Outpatient Clinics)

T.V. Krasnoselskikh, MD, PhD, E.V.Sokolovsky, MD, PhD, G.V.Radovitskaya, MD,
P.O.Amelina, MD, A.V.Ignatovsky, MD, E.V.Samojlova, MD

ABSTRACT: The case histories of 209 patients with serological resistance after the treatment of acquired syphilis, 106 patients with delayed negativation of nontreponemal tests and 9 patients with serological relapses have been analyzed. All these patients are under medical observation in Skin and Venereal Diseases Outpatient Clinics of St. Petersburg. In the majority of the cases serologically resistant syphilis developed after the treatment of patients with lues secundaria recidiva and early latent forms of the disease and in the group of female patients (not older than 30) without any evidence of concomitant diseases. Since the main reason of serological resistance is the persistence of *Treponema pallidum*, the massive doses of antibiotics remain the cardinal method of therapy. Nevertheless, even the most intensive penicillin treatment doesn't produce the positive results in about one third of the patients. In the cases of delayed negativation of serological tests the administration of antibiotics and nonspecific remedies proved to be ineffective. During recent years the incidence of serologically resistant syphilis has increased noticeably. Therefore the detailed study of this problem is urgent.

Key words: syphilis, serological tests, treatment regimens.

РЕЗЮМЕ: Проведен анализ историй болезни 209 больных с серологической резистентностью, 106 – с замедленной негативацией серологических реакций и 9 – с серологическими рецидивами после лечения сифилиса, состоявших к началу 2000 г. на учете в кожно-венерологических диспансерах г. Санкт-Петербурга. Отсутствие негативации классических серологических реакций отмечается чаще всего у женщин в возрасте до 30 лет, неотягощенных сопутствующими заболеваниями, получавших лечение по поводу сифилиса скрытого раннего и вторичного рецидивного. Главной причиной развития серорезистентности считается сохранение в организме бледных трепонем, поэтому основным методом лечения таких больных является массивная антибиотикотерапия. Однако у 1/3 пациентов с серорезистентностью даже самое интенсивное лечение не дает положительного результата. При замедленной негативации серологических реакций назначение антибиотиков и неспецифических средств также оказалось неэффективным. Значительное увеличение в последние годы числа случаев серологической резистентности после лечения раннего приобретенного сифилиса делает актуальным дальнейшее изучение данной проблемы.

Ключевые слова: сифилис, серологические реакции, методы лечения

Кафедра
дерматовенерологии
с клиникой
Санкт-Петербургского
Государственного
Медицинского
Университета
им. акад. И.П.Павлова
Т.В.Красносельских,
Е.В.Соколовский,
Г.В.Радовицкая,
П.О.Амелина,
А.В.Игнатовский,
Е.В.Самойлова

Department of Dermatol-
ogy and Venereal
Diseases,
I.P.Pavlov State Medical
University of
St.Petersburg
T.V. Krasnoselskikh, MD, PhD,
E.V.Sokolovsky, MD, PhD,
G.V.Radovitskaya, MD,
P.O.Amelina, MD,
A.V.Ignatovsky, MD,
E.V.Samojlova, MD

ВВЕДЕНИЕ

Изучение проблемы серологической резистентности (СР) после лечения сифилиса в течение многих лет является одним из приоритетных направлений научных исследований кафедры дерматовенерологии с клиникой Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета им. акад. И.П. Павлова. Особое внимание уделялось исследованию причин и факторов, способствующих возникновению СР, в частности, зависимости ее развития от исходной клинической стадии и формы болезни, особенностей соматического состояния пациентов, характера и качества проведенного первичного лечения.

С 1992 г. внедрена в практическую работу кожно-венерологических учреждений г.Санкт-Петербурга разработанная на кафедре методика терапии сифилиса, предусматривающая комбинацию внутривенного капельного введения массивных доз натриевой соли бензил-

пенициллина с последующим внутримышечным введением пролонгированных препаратов пенициллина.^{8,9,11} В 1999 г. указанная методика была включена в официальную «Инструкцию по лечению и профилактике сифилиса» как один из методов терапии специфических поражений нервной системы.

Внутривенная терапия водорастворимым пенициллином позволила значительно снизить частоту возникновения СР у больных ранним приобретенным сифилисом. За период с 1992 по 1997 год СР была диагностирована лишь у 0,94% пациентов, получавших первичное лечение в нашей клинике.¹⁰ На кафедре дерматовенерологии СПбГМУ была разработана также схема дополнительного лечения больных с СР массивными дозами внутривенно вводимого пенициллина, имеющая целью достижение микробиологической санации организма от бледных трепонем.

Работая в постоянном сотрудничестве с кожно-венерологическими диспансерами г. Санкт-Петербурга, мы неоднократно анализировали состояние проблемы с СР. В частности, в 1991 и 1994 гг. было проведено изучение историй болезни пациентов, состоявших на учете в КВД города. Результаты сравнения этих двух групп больных нами сообщались.^{4,7} Однако в настоящее время назрела необходимость проведения повторного исследования по проблеме СР в свете кардинально переменившейся эпидемиологической обстановки, появления новых методов лечения, а также изменения подходов к трактовке результатов неспецифических серологических реакций после завершения терапии. Например, при проведении предшествующих исследований нами не выделялась группа больных с замедленной негативацией (ЗН) комплекса серологических реакций (КСР) после лечения сифилиса. В то же время, необходимость объединения пациентов с ЗН КСР в самостоятельную группу очевидна, как не вызывает сомнений и тот факт, что тактика их ведения должна принципиально отличаться от тактики ведения больных с СР. В связи с этим целями настоящей работы являлись:

1. характеристика групп больных с серологической резистентностью, замедленной негативацией комплекса серологических реакций и серологическими рецидивами (РС) после лечения сифилиса, состоящих в настоящее время на учете в КВД г. Санкт-Петербурга;

2. исследование причин неудач в терапии сифилиса;

3. анализ эффективности методов дополнительного лечения при серологической резистентности, замедленной негативации серологических реакций и серологических рецидивах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся в начале 2000 г. на учете в КВД г. Санкт-Петербурга с диагнозом «серологическая резистентность». Тщательно проанализировав динамику серологических реакций в ходе клинико-серологического наблюдения за этими больными после первичного лечения, мы выявили значительную неоднородность указанной группы пациентов. Всех больных, которым в КВД ставили шаблонный диагноз «серологическая резистентность», можно было разделить на три группы: группа пациентов с СР, группа пациентов с ЗН КСР и группа пациентов с РС.

СР устанавливали в тех случаях, когда в течение года после окончания специфической терапии реакция связывания комплекта с кардиолипиновым и трепонемным ультраозвученным антигенами (РСК с КА и

ТА) оставалась стойко положительной без тенденции к снижению титра антител.

Если после лечения постепенно снижались позитивность РСК и/или титр антител (не менее чем в 4 раза), но полной негативации неспецифических серологических реакций в течение года не наступало, то диагностировали ЗН КСР.

РС регистрировали в тех случаях, когда после окончания специфической терапии наступала негативация РСК, но впоследствии серологические реакции вновь становились позитивными при отсутствии данных за реинфекцию.

Таким образом, по данным на начало 2000 г. на учете в кожно-венерологических диспансерах г. Санкт-Петербурга состояло 209 больных с СР, 106 пациентов с ЗН КСР и 9 человек, у которых был диагностирован РС (всего 323 человека). В 1991 г. группа сравнения включала 280 пациентов, в 1994 г. – 141.⁷

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди больных с СР в 2000 г. было 77 мужчин (36,8%) и 132 женщины (63,2%). В 1991 и 1994 гг. соотношение мужчин и женщин было несколько иным – 54,6-55,5% и 45,4-45,5% соответственно.⁷ Среди больных с ЗН КСР было 39 мужчин (36,8%) и 67 женщин (63,2%) – соотношение абсолютно такое же, как и в группе пациентов с СР. Среди больных с РС было 3 мужчин и 6 женщин.

Распределение больных по возрасту на момент анализа историй болезни представлено в таблице 1. Как мы видим, контингент пациентов с СР, ЗН и РС в 2000 г. стал моложе: если в 1991 г. больные в возрасте до 40 лет составляли 58,5%, а в 1994 г. – 68,8%, то в 2000 г. – уже более 80%.

Стадии сифилиса на момент начала специфического лечения пациентов показаны в таблице 2. Очевидно, что в 1991, 1994 и в 2000 гг. в качестве исходных диагнозов у больных с возникшими впоследствии СР и ЗН КСР преобладали сифилис скрытый ранний и сифилис вторичный рецидивный. Однако следует отметить, что к 2000 г. удельный вес сифилиса скрытого раннего в качестве первичного диагноза снизился на 16% по сравнению с 1994 г.: с 62,4 до 46,4%. Частота вторичного рецидивного сифилиса, напротив, возросла на 7,8% – с 24,9% в 1994 г. до 32,7% в 2000 г.

Сохраняется тенденция к уменьшению числа случаев сифилиса скрытого позднего: в 1991 г. он отмечался в качестве исходного диагноза у 13,3% больных с СР,⁷ в 1994 г. – у 2,1% и в 2000 г. – лишь у 0,6%. Реже, чем в 1994 г., у пациентов с СР и ЗН КСР в 2000 г. встречался первичный диагноз «сифилис скрытый неуточненный» – у 5,7 и 1,3% соответственно. В качестве исходного диагноза в 2000 г. у 2,8% больных был зарегистрирован манифестный нейросифилис.

Обращает на себя внимание увеличение числа случаев возникновения СР и ЗН КСР после лечения по поводу первичного (6,1% против 2,1% в 1994 г.) и вторичного свежего сифилиса (9,8% против 2,8%).

Развитие СР после реинфекции сифилиса отмечено в 16 случаях (у 7,7% всех больных с СР), ЗН КСР после повторного заражения – в 5 случаях (у 4,7% всех пациентов с ЗН) и возникновение РС после реинфекции – у 1 больной. Все случаи реинфекции представляли собой второе по счету заражение.

Таблица 1 Распределение пациентов по возрасту

Возрастные группы	2000 год			1994 год (СР)	1991 год (СР)
	СР	ЗН	РС		
до 20 лет	21 (10%)	13 (12,3%)	1 (11,1%)	13 (9,2%)	9 (3,2%)
21-30 лет	98 (46,9%)	52 (49%)	5 (55,6%)	38 (27%)	75 (26,6%)
31-40 лет	50 (23,9%)	28 (26,4%)	2 (22,2%)	46 (32,6%)	81 (28,7%)
41-50 лет	19 (9,1%)	7 (6,6%)	1 (11,1%)	23 (16,3%)	63 (22,3%)
51-60 лет	14 (6,7%)	5 (4,7%)	-	20 (14,2%)	40 (14,2%)
Старше 60 лет	4 (1,9%)	1 (1%)	-	1 (0,7%)	14 (5%)
Нет данных	3 (1,5%)	-	-	-	-
Всего	209 (100%)	106 (100%)	9 (100%)	141 (100%)	280 (100%)

Таблица 2 Стадия сифилиса на момент первичного лечения

Стадия	2000 год				1994 год (СР)	1991 год (СР)
	СР	ЗН	Объединенная группа (СР+ЗН)	РС		
Сифилис первичный серопозитивный	17 (8,1%)	2 (1,9%)	19 (6,1%)	-	3 (2,1%)	6 (2,2%)
Сифилис вторичный свежий	25 (11,9%)	6 (5,7%)	31 (9,8%)	2 (22,2%)	4 (2,8%)	11 (3,9%)
Сифилис вторичный рецидивный	60 (28,7%)	43 (40,6%)	103 (32,7%)	2 (22,2%)	35 (24,9%)	59 (21,2%)
Сифилис скрытый ранний	101 (48,3%)	45 (42,5%)	146 (46,4%)	3 (33,4%)	88 (62,4%)	153 (54,5%)
Сифилис скрытый поздний	1 (0,5%)	1 (0,9%)	2 (0,6%)	-	3 (2,1%)	37 (13,3%)
Сифилис скрытый неуточненный	1 (0,5%)	3 (2,8%)	4 (1,3%)	-	8 (5,7%)	14 (4,9%)
Ранний нейросифилис	3 (1,5%)	5 (4,7%)	8 (2,5%)	1 (11,1%)	-	-
Поздний нейросифилис	1 (0,5%)	-	1 (0,3%)	-	-	-
Нет данных	-	1 (0,9%)	1 (0,3%)	1 (11,1%)	-	-
Всего	209 (100%)	106 (100%)	315 (100%)	9 (100%)	141 (100%)	280 (100%)

Продолжительность заболевания сифилисом до начала первичного лечения не была установлена у большинства больных, состоявших на учете в 2000 г.: у 72,7% пациентов с СР и у 84% – с ЗН КСР. Источник заражения был выявлен лишь у 25 (12%) больных с СР и у 20 (18,9%) – с ЗН КСР. Ни в одном из 9 случаев РС источник заболевания обнаружен не был.

Каких-либо особенностей клинической картины сифилиса, свидетельствующих о более тяжелом течении заболевания, на основании анализа амбулаторных карт больных, состоявших на учете в КВД в 2000 г., нам выявить не удалось. Частота обнаружения таких проявлений, как лейкодерма, выраженная алопеция, была даже ниже обычной. Так, лейкодерма была выявлена лишь у 4 (1,9%) больных с СР и у 3 (2,8%) – с ЗН КСР. Алопеция наблюдалась у 11 (5,3%) пациентов с СР и у 6 (5,7%) – с ЗН. Злокачественное течение вторичного сифилиса, о котором свидетельствовало наличие распространенных папулопустулезных сифилидов, наблюдалось лишь у одной пациентки, страдавшей хроническим алкоголизмом. Однако необходимо отметить, что в ряде амбулаторных карт описания клинической картины впервые выявленного сифилиса отсутствовали или были недостаточно подробными. В историях болезней пациентов с манифестными формами нейросифилиса не были указаны особенности неврологического статуса больных, а в большинстве случаев – и результаты исследования ликвора, подтверждающие диагноз.

К сожалению, информация, содержащаяся в амбулаторных картах пациентов, не позволяет объективно оценивать и особенности их соматического состояния. При заполнении историй болезни врачи КВД обращают внимание, главным образом, на наличие ЗППП, сопутствующих сифилису, а также на гинекологический анамнез женщин (в основном данные о беременностях и их исходах). Сведения о сопутствующих соматических заболеваниях, которые могут влиять на защитные силы организма и характер течения сифилиса, зачастую весьма неполны. Тем не менее, отдельные данные о сопутствующей патологии у пациентов анализируемой группы в сравнении с результатами, полученными в 1991 и 1994 гг., приведены в таблице 3. Обращает на себя внимание рост регистрации ЗППП в последние годы – с 14,9% до 24,4%, по всем же остальным нозологиям наблюдается снижение уровня заболеваемости по сравнению с 1991 и 1994 гг., что можно объяснить дальнейшим омоложением контингента больных.

Методики первичного лечения пациентов с СР, ЗН КСР и РС, состоявших на учете в КВД в 2000 г., отражены в таблицах 4 и 5.

Таблица 3 Структура сопутствующей патологии у пациентов с СР, ЗН КСР и РС

Сопутствующие заболевания	2000 год			1994 год (СР)	1991 год (СР)
	СР	ЗН	РС		
ЗППП	53 (25,4%)	25 (26,3%)	-	21 (14,9%)	47 (16,7%)
Беременность на момент первичного лечения:	22 (16,7%)	4 (6%)	-	Нет данных	Нет данных
- в последствии прервана	12	3	-		
- роды (живой плод)	4	-	-		
- мертворождение	1	-	-		
- исход неизвестен	5	1	-		
Беременность в период клиничко-серологического наблюдения:	23 (17,4%)	14 (20,9%)	1 (16,7%)	Нет данных	Нет данных
- прерывание	18	8	-		
- роды (живой плод)	5	5	-		
- исход неизвестен	-	1	1		
Гинекологические заболевания	14 (10,6%)	6 (9%)	1 (16,7%)	5 (3,6%)	37 (13,3%)
Инфекционный гепатит в анамнезе	12 (5,7%)	9 (8,5%)	-	71 (50,4%)	20 (7,1%)
Злоупотребление алкоголем	15 (7,2%)	8 (7,5%)	1 (11,1%)	26 (18,4%)	49 (17,4%)
Заболевания ЛОР-органов	7 (3,3%)	4 (3,8%)	-	3 (2,1%)	11 (3,9%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	5 (2,4%)	3 (2,8%)	-	11 (7,8%)	27 (9,6%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4 (1,9%)	2 (1,9%)	-	9 (6,4%)	25 (8,9%)
Заболевания бронхолегочной системы	3 (1,4%)	-	1 (11,1%)	6 (4,3%)	11 (3,9%)
Туберкулез органов дыхания	2 (1%)	1 (0,9%)	-	5 (3,6%)	14 (5%)
Заболевания почек	2 (1%)	4 (3,8%)	1 (11,1%)	3 (2,1%)	8 (2,8%)
Травмы, хирургические операции	3 (1,4%)	2 (1,9%)	-	16 (11,4%)	26 (9,3%)
ОРВИ чаще 3-4 раз в год	1 (0,5%)	2 (1,9%)	-	5 (3,6%)	8 (2,8%)
Кожные заболевания	4 (1,9%)	2 (1,9%)	-	Нет данных	Нет данных
Злокачественные опухоли	1 (0,5%)	1 (0,9%)	-	Нет данных	Нет данных
Эндокринные заболевания	-	4 (3,8%)	-	Нет данных	Нет данных
Прочие заболевания	8 (3,8%)	6 (5,7%)	-	Нет данных	Нет данных
Переносимость препаратов пенициллинового ряда:	8 (3,8%)	2 (1,9%)	-	Нет данных	Нет данных
- установлена до начала первичного лечения	4	2	-	Нет данных	Нет данных
- выявлена на фоне специфической терапии	4	-	-	Нет данных	Нет данных
Другие виды лекарственной непереносимости	1 (0,5%)	2 (1,9%)	-	-	-
Практически здоровы	97 (46,4%)	49 (46,2%)	4 (44,4%)	71 (50,4%)	106 (37,7%)
Всего	209 (100%)	106 (100%)	9 (100%)	141 (100%)	280 (100%)

Таблица 4 Методики первичного лечения пациентов, состоявших на учете в 2000г.

Методы	СР	ЗН КСР	РС
60 млн. ЕД пенициллина в/в капельно + 1-3 в/м инъекции дюранных препаратов пенициллина	35 (16,8%)	33 (31,1%)	1 (11,1%)
60 млн. ЕД пенициллина в/в капельно + 24 млн. ЕД пенициллина в/м + 1 в/м инъекция дюранных препаратов пенициллина	6 (2,9%)	3 (2,8%)	-
100 млн. ЕД пенициллина в/в капельно + 1-3 в/м инъекции дюранных препаратов пенициллина	32 (15,3%)	8 (7,6%)	2 (22,2%)
200 млн. ЕД пенициллина в/в капельно + 2-3 в/м инъекции дюранных препаратов пенициллина	7 (3,4%)	7 (6,6%)	-
168 млн. ЕД пенициллина в/м	22 (10,5%)	9 (8,5%)	-
89,6 млн. ЕД пенициллина в/м	22 (10,5%)	12 (11,3%)	1 (11,1%)
Бициллин-3 (-5) в/м № 7-14	6 (2,9%)	7 (6,6%)	-
Экстенциллин/ретарпен по 2,4 млн. ЕД в/м № 2-3	27 (12,9%)	2 (1,9%)	1 (11,1%)
44,8 млн. ЕД пенициллина в/м	8 (3,8%)	3 (2,8%)	-
Схемы, включающие инъекции новокаиновой соли пенициллина по 600 тыс. ЕД х 2 раза в сутки	15 (7,2%)	6 (5,7%)	-
Курсовое лечение	3 (1,4%)	2 (1,9%)	1 (11,1%)
Антибиотики резерва	7 (3,3%)	3 (2,8%)	-
Прочие методики	13 (6,2%)	9 (8,5%)	3 (33,4%)
Методика неизвестна	6 (2,9%)	2 (1,9%)	-
Всего	209 (100%)	106 (100%)	9 (100%)

Таблица 5 Методики лечения больных первичным серопозитивным и вторичным свежим сифилисом, у которых возникла серологическая резистентность или замедленная негативация серологических реакций (группа состоявших на учете в 2000 г.)

Методы	СР		ЗН КСР		Всего
	После Lues I seropositiva	После Lues II recens	После Lues I seropositiva	После Lues II recens	
44,8 млн. ЕД пенициллина в/м	4 (23,5%)	3 (12%)	2 (100%)	1 (16,7%)	10 (20%)
Экстенциллин/ретарпен по 2,4 млн. ЕД в/м № 1-3	5 (29,4%)	10 (40%)	-	2 (33,3%)	17 (34%)
Бициллин-3 (-5) в/м № 7-10	-	2 (8%)	-	2 (33,3%)	4 (8%)
Новокаиновая соль пенициллина по 600 тыс. ЕД х 2 раза в сутки 14 дней	2 (11,8%)	1 (4%)	-	-	3 (6%)
60 млн. ЕД пенициллина в/в капельно + 1 в/м инъекция дюранных препаратов пенициллина	-	3 (12%)	-	1 (16,7%)	4 (8%)
100 млн. ЕД пенициллина в/в капельно + 1 в/м инъекция дюранных препаратов пенициллина	3 (17,6%)	1 (4%)	-	-	4 (8%)
Антибиотики резерва	1 (5,9%)	4 (16%)	-	-	5 (10%)
Прочие методики	2 (11,8%)	1 (4%)	-	-	3 (6%)
Всего	17 (100%)	25 (100%)	2 (100%)	6 (100%)	50 (100%)

Первичное лечение, проведенное большинству пациентов, было по современным представлениям полноценным. С нарушением стандартных методик (изменение схем и дозировок, превышение интервалов между введениями препаратов) лечились 30 (14,4%) больных с СР и 15 (14,2%) – с ЗН КСР.

В частности, нередко схемы терапии включали инъекции новокаиновой соли пенициллина по 600 тыс. ЕД х 2 раза в сутки в суммарных дозах от 4,2 до 33 млн. ЕД, произвольно комбинирувавшиеся лечащими врачами с внутримышечными инъекциями водорастворимого пенициллина (дозы от 24 до 108 млн. ЕД) и/или других дюранных препаратов (различное количество введенных бициллина-3, экстенциллина). Группа, объединенная в таблице 4 под названием «прочие методики», включала больных, получавших первичную терапию по разнообразным малопонятным схемам, в которых внутривенные и внутримышечные инъекции водорастворимого пенициллина в суммарных дозах от 14,4 до 150 млн. ЕД сочетались с введением пролонгированных препаратов в разных дозировках или с назначением антибиотиков резерва.

Сведения о выраженности реакции Геркегеймера на фоне начала первичного лечения имелись в амбулаторных картах у 35 (16,8%) пациентов с СР (причем она была выраженной лишь у 10 из них) и у 19 (17,9%) пациентов с ЗН КСР (выраженная реакция отмечалась лишь в 1 случае). Данные о реакции обострения у 9 больных с возникшими в дальнейшем РС в историях болезни отсутствовали.

Дополнительное лечение антибиотиками получили 185 пациентов с СР (88,5%) и 84 (79,2%) – с ЗН КСР. Все больные с РС также получили повторный курс антибиотикотерапии. Методики дополнительного лечения перечислены в таблице 6.

Необходимо уточнить, что, как и в случаях первичного лечения, схемы дополнительной терапии, включавшие инъекции новокаиновой соли пенициллина, были весьма вариabельны и отличались от рекомендованных «Инструкцией...». Введение новокаиновой соли пенициллина (в суммарных дозах от 6 до 22,2 млн. ЕД) комбинирувалось с внутримышечными или внутривенными инъекциями водорастворимого пенициллина (дозы от 59 до 138 млн. ЕД), а в 1/3 случаев, кроме того, назначались дюранные препараты (бициллин-3, экстенциллин).

Под рубрикой «прочие методики» в таблице 6 объединены самые разные комбинации инъекций водорастворимого пенициллина (дозы от 35 до 150 млн. ЕД) с пролонгированными препаратами (от 1 до 3 инъекций экстенциллина/ретарпена; от 3 до 10 введенных бициллина-3, -5) или антибиотиками резерва. В эту же группу были включены больные, получавшие дополнительное лечение исключительно резервными препаратами: доксициклином – в течение 20, 28 и 40 дней, эритромицином – в течение 40 дней, ампициллином – 28 дней.

Дополнительную неспецифическую терапию получили 128 (61,2%) больных с СР, 51 (48,1%) – с ЗН КСР и 2 (22,2%) – с РС после лечения сифилиса.

Таблица 6 Методики дополнительного лечения пациентов, состоявших на учете в 2000 году

Методы	СР	ЗН КСР	РС
200 млн. ЕД пенициллина в/в капельно			
+ 2-3 в/м инъекции дюратных препаратов пенициллина	67 (36,2%)	26 (31%)	4 (44,5%)
100 млн. ЕД пенициллина в/в капельно			
+ 1-3 в/м инъекции дюратных препаратов пенициллина	14 (7,6%)	4 (4,8%)	-
168 млн. ЕД пенициллина в/м	41 (22,2%)	23 (27,4%)	1 (11,1%)
Пролонгированные препараты (бициллины, ретарпен, экстенциллин)	23 (12,4%)	14 (16,6%)	-
Схемы, включавшие инъекции новокаиновой соли пенициллина по 600 тыс. ЕД х 2 раза в сутки	13 (7%)	7 (8,3%)	1 (11,1%)
Прочие методики	27 (14,6%)	10 (1,9%)	3 (33,4%)
Всего	185 (100%)	84 (100%)	9 (100%)

Исследование спинномозговой жидкости перед началом дополнительного лечения было выполнено лишь 13 больным с СР (6,2%). В 3 случаях (23,1%) была выявлена патология ликвора (небольшое повышение уровня белка, цитоз, положительные результаты РСК, микрореакции, РИФ и РПГА), и диагностирован асимптомный менингит. Один из этих больных в связи с непереносимостью препаратов пенициллинового ряда получил по поводу вторичного рецидивного сифилиса (реинфекции) первичное лечение цефазолином (суммарная доза 56 г). Другая пациентка, лечившаяся у частнопрактикующего врача по поводу раннего (?) скрытого сифилиса, получила первоначально 3 инъекции ретарпена по 2,4 млн. ЕД с интервалом в 7 дней, а спустя 6 месяцев – дополнительно 10 (!) инъекций экстенциллина в тех же дозах. Третий

больной в связи с ранним менинговаскулярным нейросифилисом получил всего 60 млн. ЕД пенициллина внутривенно капельно + 4,8 млн. ЕД бициллина-3. Спустя 2 года ввиду СР и сохраняющейся патологии спинномозговой жидкости пациент получил дополнительно 168 млн. ЕД пенициллина. К настоящему времени КСР у него негативировался.

Результаты дополнительного лечения больных с СР по различным схемам представлены в таблице 7. Из общего числа пациентов, лечившихся по той или иной методике, исключены те, у которых результат терапии неизвестен или недостаточен срок наблюдения. Поэтому в таблицу 7 включены сведения только о 133 (71,9%) из 185 больных, получивших дополнительную антибиотикотерапию. Результаты приведены в сравнении с группой пациентов с СР, не получивших дополнительных курсов антибиотиков (24 человека).

Таблица 7 Методики дополнительного лечения пациентов, состоявших на учете в 2000 году

Методика дополнительной антибиотикотерапии	Результат лечения					Всего
	Полная негативация КСР	Частичная негативация КСР	Снижение позитивности	Снижение титра	Без изменений	
200 млн. ЕД пенициллина + дюратные препараты	9 (17%)	15 (28,3%)	5 (9,4%)	9 (17%)	15 (28,3%)	53 (39,9%)
100 млн. ЕД пенициллина + дюратные препараты	1 (9,1%)	7 (63,6%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	11 (8,3%)
168 млн. ЕД пенициллина	1 (5,6%)	4 (22,2%)	2 (11,1%)	7 (38,9%)	4 (22,2%)	18 (13,5%)
Пролонгированные препараты	4 (22,2%)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	-	10 (55,6%)	18 (13,5%)
Схемы с новокаиновой солью пенициллина	4 (33,3%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	3 (25%)	12 (9%)
Прочие методики	3 (14,3%)	4 (19,1%)	-	2 (9,5%)	12 (57,1%)	21 (15,8%)
Всего	22 (16,5%)	33 (24,8%)	12 (9%)	21 (15,8%)	45 (33,9%)	133 (100%)
Не получившие дополнительной антибиотикотерапии	1 (4,2%)	2 (8,3%)	5 (20,8%)	7 (29,2%)	9 (37,5%)	24 (100%)

Как следует из таблицы 7, у больных, получивших дополнительное лечение, полная или частичная негативация КСР наблюдалась чаще (41,3%), чем у не получивших (12,5%). С другой стороны, в обеих группах приблизительно в 1/3 случаев (33,9% и 37,9% соответственно) дополнительное лечение оказалось неэффективным.

Мы оценили динамику различных неспецифических серологических реакций у больных с СР, получивших дополнительную терапию, и не получивших таковой. Чаще всего у пациентов с СР негативируется РСК с КА (у 43,6% больных, получивших дополнительную антибиотикотерапию, и у 20,8% не лечившихся), на втором месте – РСК с ТА (36,8 и 4,2%) и реже всех – МР (у 18 и 8,4% соответственно).

Результаты дополнительной терапии пациентов с ЗН КСР по разным методикам показаны в таблице 8. Из общего количества больных также были исключены те, у кого результат лечения не прослежен или недостаточно время наблюдения. В связи с этим в

таблице 8 суммированы сведения о 57 (67,9%) из 84 больных, получивших дополнительное лечение антибиотиками. Результаты приведены в сравнении с группой пациентов с ЗН, не получивших дополнительных курсов антибиотиков (22 человека).

Нетрудно заметить, что у пациентов с ЗН, получивших дополнительную антибиотикотерапию, динамика КСР оказалась даже хуже, чем у не получивших. Так, полная или частичная негативация серологических реакций произошла у 95,5% пациентов, не лечившихся дополнительно, и лишь у 75,4% получивших антибиотики.

Нами была проанализирована динамика неспецифических серологических реакций у пациентов с ЗН КСР, получивших и не получивших дополнительное лечение. Как и в случаях СР, у пациентов с ЗН наиболее часто негативируется РСК с КА (у 73,6% больных, получивших дополнительную антибиотикотерапию, и у 90,9% не лечившихся), на втором месте по частоте негативации стоит РСК с ТА (64,9 и 59,1%) и на последнем – МР (у 36,8 и 27,3% соответственно).

Таблица 8 Результаты дополнительного лечения больных с ЗН КСР, состоявших на учете в 2000 году

Методика дополнительной антибиотикотерапии	Результат лечения					Всего
	Полная негативация КСР	Частичная негативация КСР	Снижение позитивности	Снижение титра	Без изменений	
200 млн. ЕД пенициллина + диуратные препараты	6 (28,6%)	10 (47,6%)	1 (4,8%)	-	4 (19%)	21 (36,9%)
100 млн. ЕД пенициллина + диуратные препараты	1 (50%)	-	-	1 (50%)	-	2 (3,5%)
168 млн. ЕД пенициллина	6 (54,5%)	4 (36,4%)	-	-	1 (9,1%)	11 (19,3%)
Пролонгированные препараты	3 (37,5%)	4 (50%)	-	-	1 (12,5%)	8 (14%)
Схемы с новокаиновой солью пенициллина	-	3 (42,9%)	1 (14,2%)	-	3 (42,9%)	7 (12,3%)
Прочие методики	3 (37,5%)	3 (37,5%)	-	-	2 (25%)	8 (14%)
Всего	19 (33,3%)	24 (42,1%)	2 (3,5%)	1 (1,8%)	11 (19,3%)	57 (100%)
Не получавшие дополнительной антибиотикотерапии	6 (27,3%)	15 (68,2%)	-	1 (4,5%)	-	22 (100%)

С целью оценки эффективности назначения неспецифической терапии при ЗН КСР мы сравнили динамику серологических реакций в группах пациентов, получавших и не получавших подобное лечение (таблица 9). Среди больных с ЗН, получавших антибиотики в сочетании с неспецифическими средствами, полная или частичная негативация КСР произошла в 73,1% случаев, а сре-

ди пациентов, получавших монотерапию антибиотиками – в 77,5% случаев.

Результаты дополнительного лечения прослежены у 7 из 9 больных с РС: у 4 из них произошла полная негативация КСР и у 3 – частичная. Это свидетельствует о том, что у этих пациентов имела место активная сифилитическая инфекция, которая была излечена путем повторного курса специфической терапии.

Таблица 9 Эффективность неспецифической терапии больных с ЗН КСР

Результат лечения	Схема лечения			
	Дополнительная антибиотикотерапия (+)		Дополнительная антибиотикотерапия (-)	
	Неспецифическая терапия (+)	Неспецифическая терапия (-)	Неспецифическая терапия (+)	Неспецифическая терапия (-)
Полная негативация КСР	9 (34,6%)	10 (32,3%)	1 (20%)	5 (29,4%)
Частичная негативация КСР	10 (38,5%)	14 (45,2%)	4 (80%)	11 (64,7%)
Снижение позитивности	1 (3,8%)	1 (3,2%)	-	-
Снижение титра	-	1 (3,2%)	-	1 (5,9%)
Без изменений	6 (23,1%)	5 (16,1%)	-	-
Всего	26 (100%)	31 (100%)	5 (100%)	17 (100%)

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты наших исследований показывают, что за 6 лет, прошедших с 1994 г., количество пациентов, у которых в течение года после окончания первичного лечения не произошло негативации КСР, увеличилось в 2,3 раза. Этот факт можно объяснить, во-первых, общим увеличением заболеваемости сифилисом в Санкт-Петербурге, в том числе ростом числа поздно выявляемых пациентов и больных с латентными формами инфекции.^{6,12,13,14} С другой стороны, рост частоты неудач в терапии сифилиса может свидетельствовать о недостаточной эффективности некоторых методик специфической терапии, применяющихся в настоящее время.

Изменилось соотношение мужчин и женщин в наблюдавшейся группе пациентов. Так, если в 1991 и 1994 гг. оно было приблизительно 1:1, то в 2000 г. женщины составляли 2/3 всех больных.

Как видно из таблицы 1, в 2000 г. во всех трех группах больных преобладали пациенты в возрасте до 30 лет, они составили 58,8% всех обследованных. В 1994 г. больных до 30 лет было лишь 36,2%. В то же время за 5 лет, прошедших с 1994 г., количество пациентов в возрасте старше 40 лет снизилось в 2 раза – с 31,2 до 15,8%. Таким образом, можно констатировать, что предшествующее пятилетие характеризовалось дальнейшим омоложением контингента больных с СР и ЗН КСР, тенденция к которому была отмечена нами ра-

нее.⁷ Следует заметить, что среди группы больных, состоявших на учете в 2000 г., у 89 (27,6%) сифилис был выявлен впервые и проведено первичное лечение в возрасте моложе 20 лет.

Как и в прошлом, в настоящее время СР и ЗН КСР регистрируются главным образом у лиц, получивших лечение по поводу сифилиса скрытого раннего и вторичного рецидивного. Однако удельный вес манифестных форм заболевания в качестве исходных диагнозов значительно возрос по сравнению с латентными: в 1994 г. они составляли 29,8% всех случаев, а в 2000 г. – уже 65,7%! Особенно настораживает увеличение числа случаев возникновения СР и ЗН КСР после лечения по поводу первичного и вторичного свежего сифилиса – факт, свидетельствующий о снижении качества лечения больных. Указывает ли это на недостаточность антибиотикотерапии в результате ошибки при определении стадии заболевания, по причине не выявленного при первичном лечении специфического поражения нервной системы или внутренних органов, нарушения рекомендованных для данной клинической формы болезни разовых и курсовых доз препаратов или режима введения и т.д.? Или учащение случаев развития СР после лечения манифестных форм сифилиса отражает факт выработки *Tp. pallidum* (как и многими другими микроорганизмами) устойчивости к традиционно применяемому препарату пенициллинового ряда? Этот вопрос остается открытым.

Ранее мы уже указывали,⁷ что у большинства больных с развивающейся впоследствии СР до начала первичного лечения не была известна точная продолжительность заболевания. Эта же тенденция прослеживается и в настоящее время: исходная длительность существования инфекционного процесса не была установлена у 72,7% больных с СР и у 84% – с ЗН КСР. Источник заражения также не был выявлен в большинстве случаев: у 88% больных с СР и у 81,1% – с ЗН. В связи с этим вновь подтверждается предположение, высказывавшееся нами ранее,⁷ что специфическая терапия, проводимая по шаблону, не учитывающая длительности существования инфекции и клинической формы сифилиса и не обеспечивающая в связи с этим микробиологической санации организма, является основной причиной развития СР.

Тот факт, что ни у одного больного с возникшими позднее РС не был обнаружен источник заражения сифилисом, а также то, что более половины пациентов с РС (55,6%) характеризовались промискуитетным поведением, свидетельствует в пользу известной точки зрения о том, что при современных методах специфической терапии истинные РС встречаются нечасто. Во многих случаях они на самом деле представляют собой реинфекцию в форме скрытого сифилиса, доказать которую в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями, однако, не представляется возможным.

Соматическая отягощенность у современного контингента больных сифилисом, среди которых доминируют физически здоровые лица моложе 30 лет, по-видимому, не является существенным фактором, влияющим на развитие серорезистентности. Имеется точка зрения, что развитию СР способствуют изменения гормонального фона, сопутствующие беременности и гинекологическим заболеваниям.² Действительно, согласно нашим данным у 8,3% больных с развившейся впоследствии СР или ЗН КСР на момент первичного лечения имела место беременность (сроки от 9 до 28 недель). В период клинико-серологического наблюдения беременности имели 11,7% пациенток. Несколько возросла по сравнению с 1994 г. и частота выявления гинекологических заболеваний в анализируемой группе – с 3,6 до 6,3%. Учитывая возможность развития СР и ЗН КСР, в нашей клинике мы проводим более интенсивное первичное лечение больных, у которых на момент диагностики сифилиса имеется беременность, независимо от того, планируют ли они ее сохранять или прерывать. Естественно, в случае сохранения беременности пациентки после основного курса специфической терапии получают профилактическое лечение (как правило, дюрантными препаратами пенициллина).

Проанализировав сведения о методиках первичного лечения пациентов, у которых впоследствии возникла СР или ЗН КСР, мы можем отметить следующее. Данные, приведенные в таблице 4, отнюдь не позволяют делать выводы об эффективности тех или иных схем терапии, они отражают в первую очередь относительную частоту их использования в практической работе лечебных учреждений. Современные методики лечения сифилиса с использованием дюрантных препаратов пенициллина, обеспечивая стабиль-

ную трепонемотидную концентрацию антибиотика в организме больных в течение минимум 3 недель, не требуют постоянного пребывания пациентов в стационаре. Этот факт представляется весьма важным, если принять во внимание современную эпидемиологическую обстановку и социально-экономические факторы. Методики, предусматривающие внутримышечные инъекции водорастворимого пенициллина, повторяющиеся несколько раз в сутки в течение 28 дней, стали использоваться в последние годы гораздо реже в силу экономической нерентабельности.

Вместе с тем, методики амбулаторного лечения сифилиса дюрантными препаратами пенициллина, весьма удобные для пациентов и лечебных учреждений, не обеспечивают создания трепонемотидных концентраций антибиотика в ликворе и, по нашему мнению, не должны применяться для лечения лиц, болеющих сифилисом более 6 месяцев. Известно, что при большой длительности болезни возрастает вероятность развития скрытых форм специфического поражения нервной системы, поэтому во избежание развития СР для лечения таких пациентов целесообразно использовать препараты, не проникающие через гематоэнцефалический барьер.

Необходимо также обратить внимание на то, что достаточно большая группа пациентов с СР и ЗН КСР получала первичное лечение, не соответствующее действовавшей на тот период «Инструкции по лечению и профилактике сифилиса» (схемы, включавшие инъекции новокаиновой соли пенициллина и др.). Мы позволим себе еще раз подчеркнуть недопустимость произвольных необоснованных изменений клинических апробированных методик лечения сифилиса, утвержденных официальными рекомендациями и инструкциями, поскольку подобное «творчество» практических врачей чревато возникновением СР.

По-прежнему большим недостатком терапии больных с СР остается крайне редко выполняемое перед началом дополнительного лечения исследование спинномозговой жидкости. По данным за 2000 г. люмбальная пункция была выполнена лишь 13 больным с СР (6,2%), причем в 23,1% случаев ликвор оказался патологическим, и был диагностирован скрытый менингит. Эти данные согласуются с результатами, полученными нами в 1991 и 1994 гг., когда патология спинномозговой жидкости определялась соответственно у 20,1 и 19,1% пациентов с СР, которым была произведена люмбальная пункция. Таким образом, 1/5 часть больных с СР, лечившихся в разные годы, получали неадекватную первичную терапию – по методикам, не обеспечивающим санацию нервной системы. Если бы исследование ликвора выполнялись шире, это, несомненно, позволило бы чаще выявлять скрыто протекающие поражения нервной системы у больных с СР и подтверждать тем самым недостаточность первичного лечения.

Проанализировав результаты дополнительного лечения пациентов с СР (таблица 7), мы можем сделать следующее заключение. Среди тех больных, которые получали повторные курсы антибиотиков, полная или частичная негативация КСР наблюдалась в 41,3% случаев, а у не лечившихся дополнительно – лишь в 12,5% случаев. Следователь-

но, по крайней мере у части больных с СР причиной отсутствия негативации КСР является сохранение в организме бледных трепонем, не утративших антигенных свойств и чувствительности к антибиотикам. Таким пациентам необходимо назначать дополнительное лечение массивными дозами пенициллина, вводить которые предпочтительнее внутривенно, чтобы обеспечить микробиологическую санацию организма и, в частности ЦНС.

При решении вопроса об активности инфекционного процесса и, значит, о целесообразности назначения дополнительной антибиотикотерапии больным с СР следует принимать во внимание такие объективные критерии как уровень антитрепонемных иммуноглобулинов класса М и соотношение IgM- и IgG-антител.^{1, 3, 15}

Обобщение опубликованных в литературе данных позволяет констатировать, что после полноценного лечения раннего приобретенного сифилиса специфические иммуноглобулины М должны исчезнуть из крови в течение 3-12 месяцев, а после лечения позднего сифилиса – в течение 12-24 месяцев.^{16, 20, 21} Длительное сохранение специфических IgM у больных с СР может свидетельствовать о персистенции в организме бледных трепонем.

В отличие от IgM, после адекватной антибиотикотерапии антитрепонемные IgG-антитела обнаруживаются в сыворотке больных многие годы и десятки лет, что не является свидетельством неэффективности лечения.^{16, 17, 18, 19, 20}

Практически пожизненное сохранение у переболевших сифилисом специфических IgG, по-видимому, связано с наличием у продуцирующих их лимфоцитов «иммунологической памяти». Тем не менее, определение количества иммуноглобулинов G также может помочь в оценке результативности проведенной терапии, поскольку их титр после полноценного лечения закономерно снижается. Скорость снижения уровня IgG пропорциональна исходной длительности заболевания: чем меньше последняя, тем более транзиторны IgG.¹⁶

Таким образом, назначение дополнительной антибиотикотерапии можно рекомендовать тем больным с СР, в сыворотке которых длительно сохраняются специфические IgM-антитела и отсутствует снижение титра IgG-антител.

Между тем, существует группа пациентов, у которых, несмотря на самую интенсивную пенициллинотерапию, никакой положительной динамики КСР не наблюдается. Эта группа составляет 1/3 (33,9%) от всех больных с СР (для сравнения, среди не лечившихся дополнительно тенденция к негативации КСР отсутствует также в 1/3 случаев – 37,5%). Либо СР у этих пациентов связана не с персистенцией патогенных трепонем, а с особенностями функционирования иммунной системы, либо сохраняющиеся в организме возбудители не чувствительны к традиционно применяемым антибиотикам, в частности, к пенициллину, используемому в подавляющем большинстве случаев.³ Поскольку резистентность к тем или иным антибиотикам описана практически у всех известных микроорганизмов, не было бы ничего удивительного, если бы и бледная трепонема выработала это свойство.

В связи с этим, нам представляется целесообразным в случае отсутствия эффекта от лечения больных с СР массивными дозами пенициллина проводить дополнительный курс терапии другими антибиотиками. Очевидно, что это должны быть препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер, и схемы лечения, обеспечивающие высокую концентрацию антибиотика в тканях, способные воздействовать на устойчивые формы возбудителя.

Эффективные методики лечения пациентов с СР препаратами резерва до сих пор не были разработаны, и в настоящее время назрела настоятельная необходимость в проведении научных исследований по этому вопросу. Сейчас изучается и признается весьма перспективным в плане терапии СР препарат из группы цефалоспоринов III поколения цефтриаксон (роцефин). Применение его у больных с длительно существующей СР привело к полной негативации неспецифических серологических реакций в 45,7% случаев.¹⁵ После лечения цефтриаксоном у многих больных с СР негативировались результаты иммуноферментного анализа по выявлению антитрепонемных IgM, что доказывает эффективность данного препарата.¹⁵ Разработка методик терапии СР антибиотиками резерва, несомненно, должна быть продолжена.

Анализ результатов дополнительного лечения пациентов с ЗН КСР (таблица 8) показывает, что антибиотикотерапия не влияет положительно образом на негативацию серологических реакций. Так, полная или частичная негативация КСР произошла лишь у 75,4% больных с ЗН, получавших повторные курсы антибиотиков, и у 90,9% не лечившихся дополнительно. Назначение неспецифической терапии, как следует из таблицы 9, также не оказывает сколько-нибудь заметного воздействия на динамику КСР. Таким образом, больным с ЗН КСР не требуется проводить дополнительного лечения, им целесообразно лишь продлить сроки клинко-серологического наблюдения. Негативация серологических реакций происходит у таких пациентов спонтанно, но для этого необходим больший, чем обычно, период времени (обычно 2-4 года).

ВЫВОДЫ

1. За период с 1994 по 2000 г. количество пациентов с СР и ЗН КСР после лечения сифилиса увеличилось в 2,3 раза.

2. СР и ЗН КСР в настоящее время регистрируются чаще всего у женщин в возрасте до 30 лет, получивших лечение по поводу сифилиса скрытого раннего и вторичного рецидивного, у которых до начала первичного лечения не была известна точная продолжительность заболевания, и источник заражения не был выявлен.

3. Увеличилось число случаев возникновения СР и ЗН КСР после лечения по поводу первичного и вторичного свежего сифилиса, что может свидетельствовать о снижении качества терапии таких больных.

4. Отягощенность соматическими заболеваниями для групп пациентов с СР и ЗН КСР в целом не характерна. Возможно, развитию СР способствуют изменения гормонального фона, сопутствующие беременности и гинекологическим заболеваниям.

5. Обследование пациентов с СР обязательно должно включать исследование спинномозговой жидкости.

6. Причиной отсутствия негативации КСР у пациентов с СР часто является сохранение в организме бледных трепонем, не утративших антигенных свойств и чувствительности к антибиотикам. Поэтому с целью микробиологической санации организма и, в частности, ЦНС таким больным необходимо проводить дополнительное лечение массивными дозами внутривенно вводимого пенициллина.

7. Уровень антитрепонемных IgM и соотношение титров IgM- и IgG-антител следует принимать во внимание при решении вопроса о целесообразности назначения дополнительной антибиотикотерапии больным с СР.

8. В 1/3 случаев массивная пенициллино-терапия больных с СР не оказывает положительного воздействия на динамику КСР, что может быть обусловлено аутоиммунными реакциями или нечувствительностью трепонем к препарату. Необходимо разработать и апробировать схемы лечения пациентов с СР антибиотиками резерва, которые целесообразно применять в случае отсутствия эффекта от лечения массивными дозами пенициллина.

9. При ЗН КСР дополнительная антибиотикотерапия и назначение неспецифических средств не влияют на скорость негативации серологических реакций.

10. При СР и ЗН КСР у пациентов наиболее часто наблюдается негативация РСК с КА, несколько реже – РСК с ТА и в последнюю очередь – МР.

- 1 Баткаев ЭА, Шапаренко МВ, Топоровский ЛМ, Славянинова АЮ, Агафонова ТЕ, Щербиков МА. О показаниях к терапии серорезистентного сифилиса. *Вестник последипломного медицинского образования* 2000; 1: 5.
- 2 Быховцева ИЮ. Причины серорезистентности по архивным материалам городской больницы № 44 г. Санкт-Петербурга за 1991-1996 год. *Материалы XXXII научно-практической конференции дерматовенерологов, акушеров-гинекологов и урологов Санкт-Петербурга*. Санкт-Петербург, 1997: 24-25.
- 3 Красносельских ТВ. Определение спектра и соотношения антитрепонемных антител в диагностике приобретенного сифилиса. *Автореф. дис ... канд мед наук*. СПб., 1998: 22 с.
- 4 Красносельских ТВ, Соколовский ЕВ. К характеристике группы больных с серологической резистентностью после лечения сифилиса. В: *Аннотированная программа научно-практической конференции «СПИД и другие инфекции, передаваемые половым путем»*. Днепропетровск, 1991: 35.
- 5 Кулагин ВИ, Шапаренко МВ, Ломакина ЕА. Серорезистентность: проблемы и перспективы на современном этапе. *Вестник последипломного медицинского образования* 2000; 1: 5-6.

- 6 Привалова НК, Смирнова ТС, Слободзян ГВ. Динамика заболеваемости различными формами сифилиса в Санкт-Петербурге. *Материалы XXXIV научно-практической конференции дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, урологов и врачей лаборантов Санкт-Петербурга*. Санкт-Петербург, 1999:8.
- 7 Разнатовский ИМ, Соколовский ЕВ, Красносельских ТВ, Тимоховский ЮА, Дегтярева НВ, Бабкова НВ. Причины и факторы, способствующие развитию серологической резистентности после современного лечения сифилиса. *Журнал дерматовенерологии и косметологии* 1996;1:60-66.
- 8 Разнатовский ИМ, Соколовский ЕВ, Угрюмова ЛФ, Красносельских ТВ, Соколов ГН. Внутривенная пенициллинотерапия ранних форм приобретенного сифилиса. *Журнал дерматовенерологии и косметологии* 1995;1:34-38.
- 9 Соколовский ЕВ. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профилактика и лечение). *Автореф дис ... докт мед наук*, СПб, 1995: 40 с.
- 10 Соколовский ЕВ. Лечение раннего приобретенного сифилиса в Санкт-Петербургском Государственном медицинском университете им. акад. И.П.Павлова. *Материалы XXXII научно-практической конференции дерматовенерологов, акушеров-гинекологов и урологов Санкт-Петербурга*. Санкт-Петербург, 1997: 79-80.
- 11 Соколовский ЕВ, Красносельских ТВ, Угрюмова ЛФ, Карташова СВ. Результаты наблюдения за больными сифилисом, получившими лечение массивными дозами пенициллина внутривенно и обычными методиками. *Материалы XXXI научно-практической конференции дерматовенерологов, акушеров-гинекологов и урологов Санкт-Петербурга*. Санкт-Петербург, 1996: 24.
- 12 Старченко МЕ, Смирнова ТС. Социально-эпидемиологические аспекты ЗППП в Санкт-Петербурге. *Материалы XXXI научно-практической конференции дерматовенерологов, акушеров-гинекологов и урологов Санкт-Петербурга*. Санкт-Петербург, 1996: 4-9.
- 13 Тайц БМ, Старченко МЕ, Смирнова ТС. Проблемы дерматовенерологической службы Санкт-Петербурга. *Материалы XXXIV научно-практической конференции дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, урологов и врачей лаборантов Санкт-Петербурга*. Санкт-Петербург, 1999:6-7.
- 14 Тихонова ЛИ, Привалова НК. Прогнозирование заболеваемости различными формами сифилиса в Российской Федерации. *Материалы XXXV научно-практической конференции дерматовенерологов и врачей смежных специальностей Санкт-Петербурга* на тему: «Проблемы сифилитической инфекции на современном этапе и роль ИППП в сексуальном и репродуктивном здоровье населения». Санкт-Петербург, 2000: 5-6.
- 15 Чимитова ИА. Серорезистентный сифилис и обоснование применения цефалоспоринов III поколения цефтриаксона в лечении этого состояния. *Автореф дис ... канд мед наук*. М., 2000: 22 с.
- 16 Baker-Zander SA, Roddy RE, Handsfield HH, Lukehart SA. IgG and IgM antibody reactivity to antigens of *Treponema pallidum* after treatment of syphilis. *Sex Transm Dis* 1986; 13(4): 214-220.
- 17 Baughn RE, Jorizzo JL, Adams CB, Musher DM. IgG class and IgG subclass responses to *Treponema pallidum* in patients with syphilis. *J Clin Immunol* 1988; 8(2):128-139.
- 18 Moskopfidis M, Muller F. Molecular analysis of immunoglobulins M and G immune response to protein antigens of *Treponema pallidum* in human syphilis. *Infect Immun* 1984; 43(1):127-132.
- 19 Muller F. Specific immunoglobulin M and G antibodies in the rapid diagnosis of human treponemal infections. *Diag Immunol* 1986; 4: 1-9.
- 20 O'Neill P, Nicol CS. IgM class antitreponemal antibody in treated and untreated syphilis. *Brit J Vener Dis* 1972; 48: 460-463.
- 21 Wilkinson AE, Rodin P. IgM-FTA test in syphilis in adults: its relation to clinical finding. *Brit J Vener Dis* 1976; 52: 219-223.

СЛУЧАЙ РАННЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ БОЛЬНОЙА. Н. Родионов, Т. С. Смирнова, И.Н.Теличко, Е. В. Ходосевич,
А. А. Готовчиков, М.В. Качанова, А.В. СтаценкоA CASE OF EARLY NEUROSYPHILIS
OF WOMEN WITH HIV-INFECTIONA.N. Rodionov, T.S. Smirnova, I.N. Telichko, E.V. Khodosevich,
A.A. Gotovchikov, M.V. Kachanova, A.V. Statsenko

SUMMARY: Clinical displays early neurosyphilis, developed on are given background HIV-infection at women with primary seroprevalence syphilis were described. It is paid attention to symptom Argyle Robertson, revealed at given to patient, earlier considered characteristic for late neurosyphilis, and cerebrospinal fluid abnormalities as characteristic of early neurosyphilis. Expansion of indications for lumbar puncture for diagnosis of neurosyphilis at patients with early forms of syphilis and neurologic symptoms is actual for effective treatment.

РЕЗЮМЕ: В статье приводится описание клинических проявлений раннего нейросифилиса, развившегося при первичном серопозитивном сифилисе на фоне ВИЧ-инфекции. Отмечено наличие элементов симптома Аргайла-Робертсона, который считается характерным для поздних форм нейросифилиса, и патологических изменений ликвора, характерных для раннего нейросифилиса. Акцентируется внимание на проведении люмбальной пункции у больных ранними формами сифилиса даже при наличии минимальной неврологической симптоматики с целью раннего выявления поражений нервной системы и выбора метода специфического лечения.

Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), оказывают значительное влияние на репродуктивное здоровье населения. Течение ИППП в современных условиях отличается наличием сочетанной инфекционной и неинфекционной патологии. Особое внимание уделяется течению ИППП вообще и, в частности, сифилиса при ВИЧ-инфекции. По данным К. К. Борисенко и Н. Ф. Цераиди (1991), следует обследовать на сифилис всех ВИЧ-инфицированных пациентов, акцентируя внимание на существовании порочного круга. Порочный круг состоит в том, что резистентность организма к бледной трепонеме зависит от состояния клеточного иммунитета, который оказывается подавленным ввиду его избирательного поражения вирусом иммунодефицита человека. В свою очередь, сифилис способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции вследствие активации хелперной субпопуляции лимфоцитов.¹

При наличии сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов решаются четыре ключевых вопроса, сформулированных Р.Рольфом в 1993 году:

1. Как манифестирует сифилис у ВИЧ-инфицированных?
2. Подходит ли тактика лечения сифилиса пациентов без ВИЧ-инфекции для ВИЧ-инфицированных пациентов?
3. Можно ли на основании различного ответа на лекарственную терапию выявить пациентов из группы риска по ВИЧ-инфекции?
4. Если общепринятая тактика лечения неэффективна, то какие существуют эффективные альтернативные пути?

По данным ряда авторов, сифилис у ВИЧ-инфицированных пациентов, несмотря на полноценное лечение раннего сифилиса, сопровождается неврологической симптома-

тикой и увеитами.¹⁻³ Однако при наличии неврологической симптоматики необходимо проводить дифференциальный диагноз между нейросифилисом и неврологическими проявлениями ВИЧ-инфекции. Следует отметить, что сравнительная частота встречаемости нейросифилиса у ВИЧ-инфицированных и пациентов без ВИЧ-инфекции неизвестна.^{3,4}

Является обязательным идентифицирование не только антител к вирусу иммунодефицита человека, но и вирусемии. Исследование нужно проводить неоднократно, учитывая серонегативность в начальной стадии ВИЧ-инфекции. Не исключается подтверждение диагноза сифилиса у ВИЧ-инфицированных обнаружением возбудителя в ткани путем биопсии.¹

Всем ВИЧ-инфицированным пациентам независимо от формы сифилиса показано исследование ликвора, хотя большие сложности возникают при трактовке патологических изменений спинномозговой жидкости, которые часто являются положительными у ВИЧ-инфицированных больных без сифилиса и связаны с наличием оппортунистических СПИД-ассоциированных инфекций.²

Для лечения сифилиса у ВИЧ-инфицированных пациентов всегда используется пенициллин или бензатин-пенициллин G.^{3,5}

Предлагаем собственное наблюдение ВИЧ-инфицированной пациентки, больной первичным серопозитивным сифилисом с наличием раннего нейросифилиса.

Больная Г., 30 лет, не работающая, ведущая асоциальный образ жизни, была направлена на стационарное лечение в диспансер с диагнозом: сифилис первичный серопозитивный. При поступлении жалобы на высыпания на гениталиях, появившиеся 2 недели назад (со слов больной).

Городской кожно-
венерологический
диспансер, г. Санкт-
Петербург

А. Н. Родионов,
Т. С. Смирнова,
Е. В. Ходосевич,
А. А. Готовчиков

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

И.Н.Теличко,
А.В. Стаценко

Медицинская
Городская Академия,
г. Смоленск
М.В. Качанова

Из анамнеза жизни известно: разведена, детей нет, ведет беспорядочную половую жизнь (за последний год до 10 половых партнеров), периодически употребляет алкоголь, достаточно много курит и более 1 года систематически употребляет героин в виде внутривенных инъекций. Перенесенные заболевания: ОРЗ, грипп, аппендэктомия, закрытая черепно-мозговая травма в 7 лет. Гинекологический анамнез: цикл нерегулярный, удаление придатков матки справа по поводу кисты яичника, бесплодие I.

При осмотре: эрозивный шанкр наружных гениталий и двухсторонний паховый склероденит, других специфических высыпаний не обнаружено. Неврологом выявлены элементы симптома Аргайла-Робертсона (снижение реакции зрачков на свет при сохранении ее на конвергенцию), анизорефлексия и полиневритический синдром расстройства чувствительности. Из гинекологической патологии – спаечный процесс малого таза, бактериальный вагиноз. При осмотре офтальмологом и отоларингологом патологии не выявлено.

КСР, РПГА и РИФ были резко положительны, РИБТ 100 %. Обнаружена бледная трепонема с поверхности эрозивного шанкра. В клиническом анализе крови выявлены лимфоцитоз (43%), ускорение СОЭ (47), кровь на Ф-50 находилась в работе.

Наличие у пациентки минимальной неврологической симптоматики, а также отягощенный анамнез, не исключающих специфического поражения нервной системы, явилось показанием для проведения люмбальной пункции. Выявлены следующие патологические изменения в ликворе: РИФ (++++) - резко положительная; реакция Ланге (112211000000). Другие показатели (цитоз - 1,8·10⁶, белок 0,17 г/л, реакция Вассермана, РПГА и РИБТ отрицательные).

Опираясь на полученные данные, были поставлены следующие диагнозы: основной: сифилис первичный серопозитивный, ранний нейросифилис; сопутствующий: бесплодие I, спаечный процесс малого таза, бактериальный вагиноз.

Была назначена специфическая терапия (бензилпенициллина натриевая соль по 1000000 ЕД внутримышечно 6 раз в сутки); витамины В₁, В₆, В₁₂ внутримышечно, поливитамины – перорально. Реакция обострения на начало специфической терапии была умеренно выраженной (общее недомогание, потливость, температура 37,8 градусов по Цельсию).

На основании обязательного обследования на ВИЧ-инфекцию (Ф-50) были получены положительные результаты (ИФА +++++, полный иммуноблот), больная была переведена в инфекционную клинику с диагнозом ВИЧ-инфицирование с рекомендациями по дальнейшему продолжению лечения сифилиса.

Таким образом, за последние 6 месяцев нами была выявлена минимальная неврологическая симптоматика у пятерых больных с первичным серопозитивным сифилисом (больные с другими формами сифилиса, обследуемые нами, в этой статье не рассматриваются), но патологические изменения ликвора, характерные для раннего нейросифилиса, были только у ВИЧ-инфицированной больной, что подтверждает литературные данные. Нами отмечено наличие элементов симптома Аргайла-Робертсона, который считается характерным для поздних форм нейросифилиса. Актуальным является проведение люмбальной пункции у больных ранними формами сифилиса даже при наличии минимальной неврологической симптоматики с целью раннего выявления поражений нервной системы и выбора метода специфического лечения.

- 1 Борисенко КК, Цераиди НФ. Серологические и иммунологические аспекты сифилиса и СПИДа. *Вестн дерматол* 1991; 11: 30-34.
- 2 Фитцпатрик Т, Джонсон Р, Вулф К, Полако М, Сюрмонд Д. *Дерматология Атлас-справочник*. Пер. с англ. М., 1999.
- 3 Van dam J. Management of syphilis in times of HIV. *Genitourin Med* 1997; 73: 159-160.
- 4 Hicks CB. Syphilis and HIV infection. *Dermatol Clin* 1991; 9: 493-501.
- 5 Katz DA, Berger JR, Duncan RC. Neurosyphilis: a comparative study of the effects of infection with human immunodeficiency virus. *Arch Neurol* 1993; 50: 243-249.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДРОСТКОВОГО СИФИЛИСА
В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

М.С.Полухина, С.И.Данилов

CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND SOCIAL
CHARACTERISTICS OF JUVENILE SYPHILIS
IN ST-PETERSBURG

M.S. Polukhina, S.I. Danilov

SUMMARY: It was studied the clinical, epidemiological and social signs of St-Petersburg juveniles with syphilis. It is concluded that the adult syphilis is the important problem of the public health, and demonstrated the features of epidemiological and social dynamic that one must consider in the work with patients and during the planning the prophylaxis measures.

Key words: juveniles, social signs, drug addiction, employment, knowledge.

РЕЗЮМЕ: В настоящей работе изучены клинико-эпидемиологические и социальные характеристики подростков г.Санкт-Петербурга больных сифилисом. Показано, что подростковый сифилис является важнейшей проблемой здравоохранения, выявлены особенности динамики эпидемиологических и социальных показателей, которые необходимо учитывать при работе с больными и планировании профилактических мероприятий.

Ключевые слова: подростки, наркомания, занятость, информированность.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая заболеваемость детей и подростков ИППП, в том числе сифилисом, в настоящее время - следствие социальных и экономических изменений, сопровождающих переход России к рыночной экономике. Эпидемия сифилиса достигла беспрецедентного по своим масштабам уровня за всю послевоенную историю страны и стала проблемой социально-экономического значения в связи с тяжелыми последствиями этого заболевания для общества: деформацией ценностных установок у людей, снижением социальной активности, нарушениями репродуктивного здоровья населения.^{1,2}

Особую тревогу вызывает резкий рост заболеваемости в отдельных социальных группах, в частности, у подростков. Социальные изменения оказывают значительное воздействие на здоровье детей и подростков, что проявляется резким увеличением распространенности так называемых «болезней поведения». При этом мероприятия по снижению уровня заболеваемости будут эффективны в том случае, если они разработаны с учетом социальной характеристики больных, что необходимо принимать во внимание при работе с больными подростками и организации профилактических мероприятий среди данного контингента.

Целью исследования было изучение клинико-эпидемиологических и социальных характеристик подростков г.Санкт-Петербурга больных сифилисом для обоснования основных направлений профилактики заболеваемости сифилисом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовали проявления сифилитического эпидемического процесса у подростков - изучали статистические материалы (форма 9 и 34) о заболеваемости сифилисом в Санкт-Петербурге с 1993 по 1998 гг., оценивали динамику показателей, характеризующих заболеваемость подростков. Сопоставление

динамики клинико-эпидемиологических и социальных характеристик подростков, заболевших сифилисом в 1993-1999 гг., осуществляли путем обработки 664 архивных историй болезни (1993-1996 гг.) и обследования 198 подростков, заболевших сифилисом в 1998-1999 гг. и находившихся на лечении в больнице N 44, Областном КВД, а также выявленных и состоявших на клинико-серологическом контроле в КВД N 3 и 11.

Оценивали пол, возраст, место жительства, образование, занятость в социальной сфере в момент болезни, развернутый диагноз (в том числе наличие других ИППП, беременности, употребление наркотиков, психическую патологию). Сравнивали также пути выявления сифилиса у подростков в различные годы указанного периода. Полученные на первом и втором этапе данные обрабатывали с применением параметрических и непараметрических критериев на ПК с помощью пакета прикладных программ Complete Statistical Systems and Grafics (CSS/3.1).³

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что максимальная заболеваемость подростков сифилисом наблюдалась в 1995 г., с 1996 г. ее уровень уменьшается, однако в настоящее время темпы снижения замедлились. Доля заболеваемости подростков в общей заболеваемости сифилисом составила в 1996-98 гг. 4,93-3,99%. Показано, что в структуре городской заболеваемости отмечается постепенное уменьшение доли первичного сифилиса (с 31,7% в 1993 г. до 22,2% в 1998 г.) и вторичного свежего (с 32,7% в 1993 г. до 18,4% в 1998 г.) (табл.1). В то же время произошло некоторое увеличение доли вторичного рецидивного сифилиса (с 25,5% в 1993г. до 33,8% в 1998 г.). Доля раннего скрытого сифилиса в 1998г. увеличилась более чем в 2,5 раза по сравнению с началом периода наблюдения и составила 25,6% в общей заболеваемости сифилисом подростков.

Санкт-Петербургская
Государственная
медицинская академия
им. И.И.Мечникова
М.С.Полухина,
С.И.Данилов

St-Petersburg State
Mechnikov Medicine
Academy
M.S. Polukhina,
S.I. Danilov

Таблица 1 Структура заболеваемости сифилисом подростков г. Санкт-Петербурга в 1993-1998 гг.

Формы сифилиса	% в общей заболеваемости					
	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Первичный	31,7	35,2	29,8	25,5	27,5	22,2
Вторичный свежий	32,7	28,2	27,7	23,1	19,4	18,4
Вторичный рецидивный	25,5	24,1	27,8	32,4	34,1	33,8
Ранний скрытый	10,1	12,5	14,7	19,0	19,0	25,6

При изучении социальных характеристик установлено, что наибольшую по численности группу среди больных составили лица 17-летнего возраста. В 1993 году таких больных было около половины, в 1996 г. – 64,7%, в 1999 г. – уже более 2/3 обследуемого контингента. Лица 16-летнего возраста составили в 1993 г. третью часть (33,9%) от общего числа обследованных, а в 1996 и 1999 гг. соответственно 20,6-20,8% от числа больных подростков. Наименьшая группа была подростками 14-летнего возраста. Так, если в 1993г. среди больных подростков не выявлено лиц 14-летнего возраста, то в 1996 г. их было уже 3 человека (1,5%), а в 1999 г. - 6 человек (2,8%).

Характерным является превалирование количества лиц женского пола среди заболевших сифилисом подростков. Так, в 1993г. и 1996 гг. они составили 86,3 и 79,4%, а в 1999г. их было уже 96,2% среди обследуемых.

Изучение социального статуса подростков, больных сифилисом продемонстрировало, что в отмеченные сроки произошли значимые изменения в структуре их занятости, что, безусловно, необходимо учитывать при планировании и организации всего комплекса противоэпидемических мероприятий (табл.2). Следует отметить, что количество подростков, которые нигде не работают и не учатся, в 1993 г. составляло более половины больных сифилисом (58,1%). В 1996г. значение этого показателя почти в 2 раза уменьшилось до 33,8% в общей структуре занятости подростков, в 1999г. данный показатель составил 41,5%.

Таблица 2 Занятость подростков больных сифилисом

Место учебы (работы)	1993 n=248		1996 n=204		1999 n=212	
	абс	%	абс	%	абс	%
Не работает, не учится	144	58,1	69	33,8	88	41,5*
Работает	14	5,7	12	5,9	10	4,7
Учится всего, в том числе:	90	36,3	123	60,3	114	53,8*
ПТУ	50	20,2	51	25,0	24	11,3**
Колледж, лицей	12	4,8	30	14,7	36	17,0**
Педагогическое училище	6	2,4	3	1,5	0	0
Медицинское училище	0	0	3	1,5	0	0
Школа	10	4,0	27	13,2	36	17,0*
Вечерняя школа	4	1,6	6	2,9	8	3,8*
ВУЗ	4	1,6	3	1,5	8	3,8*
Вспомогательная школа	4	1,6	0	0	2	0,9

Примечания: абс - абсолютное количество (человек) с выявляемыми признаками
 * - различия достоверны (при $p < 0,05$) по сравнению с 1993 г.
 ** - различия достоверны (при $p < 0,05$) по сравнению с 1996 г.

Количество работающих подростков практически не изменилось в динамике, составляя в отмеченные сроки 4,7-5,9% от всего количества больных сифилисом. Число учащихся всех категорий среди обследуемых значимо увеличилось в 1996 г. до 60,3% (в 1993 г. - 36,3%), а в 1999г. составило 53,8%. Отмечено достоверное уменьшение доли учащихся ПТУ среди больных подростков: в 1999 г. их доля составила 11,3% (в 1993 и 1996гг соответственно 20,2 и 25,0%).

В то же время значительно возросло в последние годы количество больных - учащихся колледжей и лицеев, школ и высших учебных заведений. Так, доля больных сифилисом подростков, учащихся колледжей составляла в 1993 г. 4,8%, а в 1996 г. – уже 14,7%, увеличившись в 1999 г. до 17,0% в общей структуре занятости больных. В такой же степени увеличилось количество больных школьников от 4% в 1993 году до 17,0%. Среди обследуемого контингента в количестве 464 человек число учащихся ВУЗов в 1999 г. составило 8 человек (3,8 %), превышая таковой показатель в 1993 г. более чем в 2 раза.

Безусловно, крайне тревожным признаком является возрастание в отмеченные сроки количества подростков, употребляющих наркотики, среди больных сифилисом. Если в 1993 г. их доля была 3,2%, в 1996 - 7,4%, то в 1999 г. уже 10,4% обследуемых сообщили, что принимают наркотики.

Изучение особенностей сексуального поведения подростков, больных сифилисом, показало наличие следующей динамики количества половых партнеров у них. Доля лиц, имеющих беспорядочные половые связи не изменилась и составила 24,2 и 20,2% в 1996 и 1999 гг соответственно. Однако, возросло почти вдвое число подростков, сообщивших об одном половом партнере, по сравнению с 1996 годом и составило в 1999 г. 47,1%. Число подростков, сообщивших о двух партнерах, изменилось незначительно: в 1996г. их было 21,2%, в настоящее время их доля составила 27,9%. Значительно уменьшилось в настоящее время количество подростков, имевших от 3 до 5 партнеров: в 1996 г. их доля составляла 22,7%, в 1999 г. – 4,8%.

Количество лиц с расстройствами психики и состоящими на учете в ПНД было примерно одинаковым во все годы исследования – от 3,2 до 4,5% от общего числа больных подростков. Среди них в 1993 г. были лица с диагнозом «дебильность» (4 человека – 1,6%), у 4 (1,6%) были в анамнезе попытки суицида. В 1996 г. выявлено 6 человек с диагнозом «дебильность» (3,0%) среди больных сифилисом подростков и 3 человека (1,5%) с диагнозом «эпилепсия». В 1999 г., как и в 1993г. было выявлено 4 человека (1,9%) с диагнозом «дебильность» и 4 человека (1,9%) с попытками суицида в анамнезе.

Выявленные особенности сочетаются с весьма низкой информированностью подростков об ИППП и способах их профилактики, для них характерно безразличное отношение к своему здоровью.

Установлено, что 11,2% опрошенных больных и 7,4% здоровых подростков не знают о заболеваниях, передаваемых половым путем. Почти треть (31,3%) больных девушек считают, что нельзя защитить себя от ИППП.

Исследования продемонстрировали, что почти половина больных подростков (44,4%) узнали об ИППП из средств массовой информации, из бесед с врачом – 41,0%, от родителей – 37,3%, от друзей – 18,2%, из бесед с педагогом – лишь 4,5%. Абсолютное большинство здоровых подростков узнали об ИППП из средств массовой информации (63,2%), значительно больше, чем больные - от друзей (52,1%) и также очень немногие называют в качестве источника информации беседу с педагогом.

Обращало на себя внимание, что абсолютное большинство (74,2%) больных и 59,3% здоровых хотели бы получить сведения о заболеваниях от врачей. Почти никто из больных подростков не хотел получать эту информацию от сверстников, родителей и педагогов и из средств массовой информации. Следует учесть, что среди здоровых подростков значительно больше человек хотели бы получить информацию об ИППП от родителей (более 1/3) и от педагога (22,2 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показывают, что отличительными социальными характеристиками подростков больных сифилисом, являются: значительное преобладание лиц женского пола (79,4% в 1996 и 96,2% в 1999 г.) среди больных; увеличение количества больных -учащихся всей категорий до 53,8% (среди них учащиеся колледжей и лицеев - 17,0%, школ - 17,0%, ПТУ - 11,3%, ВУЗов - 3,8%, других категорий - 4,7%); 41,5% больных подростков нигде не учатся и не работают, работают - 4,7%. Важнейшим фактором, определяющим рост заболеваемости сифилисом подростков Санкт-Петербурга, является распространение наркомании. В 1993-1999гг наблюдался трехкратный рост числа лиц, употребляющих наркотики, среди подростков, больных сифилисом.

Изучение информированности показало, что основные источники информации об ИППП у подростков - сверстники, друзья и средства массовой информации, меньше всего получают информацию об ИППП от педагогов. На первом месте из желаемых источников информации - врачи, затем родители.

Таким образом, подростковый сифилис является существенной проблемой для здравоохранения г.Санкт-Петербурга, что характерно для всех городов и регионов России.^{5,8}

Есть множество причин, влияющих на изменения в сексуальном поведении людей в последние десятилетия, прежде всего, крах традиционных антисексуальных установок религиозной морали и их псевдонаучного обоснования.⁷ Естественно, такое положение вещей не может не сказаться и на взглядах молодежи в этой области. Большинство авторов в настоящее время подчеркивают, что заболевания ИППП являются следствием сформированного под воздействием микро-социальной среды «рискованного» стиля поведения, при котором приемлемы курение, употребление алкоголя, наркотиков, половая жизнь с частой сменой партнеров.^{4,8} Безусловно, выявленные нами особенности динамики характеристик подросткового сифилиса в Санкт-Петербурге связаны с происходящими социально-экономическими изменениями в обществе, которые отражаются в социальных признаках у обследованных нами лиц и связаны с личностно психологическими особенностями.

- 1 Аковбян ВА, Прохоренков ВИ. Болезни, передаваемые половым путем: уроки прошлого и взгляд в будущее. *Вестн дерматол* 1995;3:16-19.
- 2 Громыко АИ. Эпидемия заболеваний, передаваемых половым путем в странах Восточной Европы. *Заболевания, передаваемые половым путем* 1996; 6: 22-25.
- 3 Киреев ОВ, Кобзев АС, Лядов ВР и др. Компьютерная биометрия: пакет CSS 3.1. Практикум по анализу данных. Санкт-Петербург: Фонд «Инициатива», 1997: 156.
- 4 Личко АЕ. Подростковая психиатрия: Рук. для врачей. Л.: Медицина, 1985: 416.
- 5 Лузан НВ. К вопросу о заболеваемости ИППП у несовершенно-летних. *Заболевания, передаваемые половым путем* 1998; 1:28-31.
- 6 Лузан НВ. Концепция первичной профилактики инфекций, передаваемых половым путем, у несовершеннолетних. *Вестн дерматол* 1999; 4: 16-18.
- 7 Навроцкий АЛ, Панкратов ВГ. Профилактика венерических заболеваний среди молодежи: Учебное пособие. Минск, 1997: 96.
- 8 Родоманченко АА. Медико-социальные проблемы венерической заболеваемости у девушек-подростков (по материалам г.Москвы) *Автореф дисс. ... канд. мед. наук* Москва, 1998, 26 с.

НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ
В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ СИФИЛИСА

О.М. Одинак, М.В. Никоненко

VIOLATIONS OF CEREBRAL CIRCULATION
AT VARIOUS STAGES OF SYPHILIS

O.M. Odinak, M.V. Nikonenko

SUMMARY: *Damage of cerebral vessels by syphilis infection is one of the basic pathogenetic mechanisms of neurosyphilis.*

A considerable rise of the disease makes it necessary for specialists of all medical branches to face the problem of diagnosis, clinic and therapy of syphilis. Lack of control over usage of antibacterial specimens, wide spreading of unqualified therapy without appropriate serologic control and conduct of antiepidemic and prophylactic measures results in constant rise of this disease. All these factors misreph sent a real clinical picture and increase a number of occult forms. In the nearest future we expect a sharp rise in late and latent forms of syphilis as well as vascular and neurosyphilis (Glavinskaya T.A., 1998; Raznatovsky I.M. et al., 1996; Tayts B.M. et al., 1998; Borisenko K.K. et al., 1998; Roberts M.C. et al., 1992; Russouw H.G. et al., 1995; Moskophidis M., Peters S., 1996).

Thus the research of the brain vascular system at various stages of shiphilis becomes an urgent problem.

РЕЗЮМЕ: Поражение сосудов мозга при сифилитической инфекции является одним из основных патогенетических механизмов формирования нейросифилиса. Значительный подъем заболеваемости диктует необходимость обращаться к проблемам диагностики, клиники и лечения сифилиса специалистов практически всех отраслей медицины. Большое значение в увеличении заболеваемости сифилисом имеет бесконтрольное применение антибактериальных препаратов, широкое распространение некавалифицированного лечения без соответствующего серологического контроля и проведение противоэпидемических и профилактических мероприятий. Это приводит к изменению клинической картины и появлению большого количества скрытых форм, поэтому в ближайшие годы ожидается рост поздних и латентных форм сифилиса, васкулярного и нейросифилиса (Главинская Т. А., 1998; Разнатовский И. М. с соавт., 1996; Тайц Б. М. с соавт., 1998; Борисенко К. К. с соавт., 1998; Roberts M. C. et al., 1992; Russouw H. G. et al., 1995; Moskophidis M., Peters S., 1996). Таким образом, становится особенно актуально исследование сосудистой системы головного мозга при разных формах сифилиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами проведено исследование церебральной гемодинамики у 18 больных ранними формами сифилиса при помощи метода ультразвуковой доплерографии на аппаратах «Спектрадор» (фирма DMS, Франция) и «Сономед-300М» (фирмы «Спектрмед», Москва, Россия). Определялись средняя линейная скорость кровотока (ЛСК), индекс циркуляторного сопротивления Пурсело (RI) и систоло-диастолический коэффициент Стюарта (S/D) в состоянии покоя в положении лежа на спине и при функциональных пробах. Средние мозговые (СМА) и надблоковые (НбЛА) артерии лоцировались датчиком 2 МГц через височное «окно» на глубине 55мм, RI и S/D определялись автоматически. Больные распределялись по периодам:

Сифилис первичный серонегативный наблюдался у 1 больного, первичный серопозитивный – у 5, вторичный свежий – у 4, вторичный рецидивный – у 5, скрытый ранний – у 3 больных.

Индекс циркуляторного сопротивления представляет собой отношение разности максимальной систолической частоты и конечной диастолической частоты к максимальной систолической, а систоло-диастолический коэффициент – частное от деления максимальной систолической частоты на конечную

диастолическую. Оба показателя характеризуют величину циркуляторного сопротивления кровотоку. Производился расчет межполушарной асимметрии ЛСК (в %) путем деления модуля разности ЛСК на большую ЛСК. Цереброваскулярная реактивность определялась путем проведения тридцатисекундных проб с задержкой дыхания и гипервентиляцией и вычислялась как отношение разности ЛСК при задержке дыхания и ЛСК при гипервентиляции к ЛСК в покое.

Среди обследованных пациентов признаков недостаточности кровообращения не наблюдалось ни у кого, однако все больные имели ангиодистонические проявления, которые отличались по характеру и степени выраженности. В диагностике этих проявлений мы пользовались расчетными индексами – показателями тонуса сосудистой стенки (S/D) и периферического сопротивления (RI).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлены следующие изменения:

1. Признаки повышенного тонуса интракраниальных сосудов в 67% (n=12) наблюдений, при этом у 56% из них повышение тонуса сочеталось с повышением периферического сопротивления. Средние значения индекса S/D составили 2,8 в артериях среднего диаметра и 4,5 – в артериях малого диаметра. Величина индекса RI соответственно составила 0,61 и 0,77.

Кафедра кожных и
венерических болезней
Военно-медицинской
академии, г. Санкт-
Петербург
О.М. Одинак,
М.В. Никоненко

Department
of Dermatovenereology
of the Medical
Military Academy,
St. Petersburg
O.M. Odinak,
M.V. Nikonenko

2. Снижение или нормальный артериальный тонус встречался в 33% (n=6) наблюдений. Пониженные значения индекса периферического сопротивления были выявлены только у 16% из них.

Сравнительный анализ показателей исходного тонуса артерий среднего и малого диаметров (СМА и НблА) позволяет констатировать, что в подавляющем большинстве случаев (68%) встречались повышенные значения тонуса, а в 46% наблюдений им соответствовало повышенное периферическое сопротивление. При изучении цереброваскулярного резерва с использованием вентиляционных функциональных проб была выявлена измененная реактивность артериального русла головного мозга у обследованных больных. Обнаружено четыре типа реагирования сосудов на комплекс проб.

Нарастание тонуса артерий в период проводимых проб и сохранение способности их к вазодилатации отмечалось в 39% наблюдений. Нарастание тонуса артерий и недостаточная функция вазодилатации (срыв реакции дилатации при гиперкапнии) – в 39% наблюдений.

Снижение тонуса артерий и недостаточная функция вазоконстрикции (срыв констрикторной реакции в момент гипервентиляции) – в 21,4% наблюдений.

Без изменения тонуса в сочетании с сохраненной вазодилатационной функцией – в 0,6% наблюдений.

Как следует из приведенных данных, среди больных преобладали расстройства тонуса и периферического сопротивления по “гипертоническому и гиперрезистивному типу”, которые в основной своей массе были стойкими и сохранялись в период функциональных нагрузок. Патологический характер этих изменений (прежде всего повышение тонуса в покое) подчеркивают выявленные случаи “декомпенсированных” реакций на вентиляционные пробы. Так, при выполнении 20-ти проб, у 61% пациентов (n=11) зарегистрированы инверсированные реакции. Из них 11 (2/9=СМА/НблА) при гипервентиляции и 9 (2/7=СМА/НблА) при гиперкапнии, то есть вместо ожидаемого во время пробы повышения тонуса наступало его снижение и наоборот.

Выявленные результаты могут расцениваться как признаки “истощения” симпатической и парасимпатической регуляции. Характерно, что у пациентов с этими признаками исходно отмечались существенно повышенные по отношению к нормальным значениям индексов S/D и RI (до 5,0 и 0,93, соответственно). Дальнейшее проведение функциональных проб провоцировало изменение регуляции с мгновенной утратой сосудистого тонуса и падением периферического сопротивления.

При сравнении выраженности обнаруженного феномена в артериях разного диаметра установлено, что указанное изменение регуляции сосудов чаще выявляется в артериях малого диаметра (НблА) и является более глубоким и длительным. Очевидно эти артерии, как и микроциркуляторное звено цереброваскулярного русла, в большей степени подвержены начальному патологическому процессу.

Таким образом, проведенные УЗДГ – исследования у больных с ранними формами сифилитической инфекции позволили выя-

вить ангиодистонические изменения разной степени выраженности. Эти изменения проявлялись ускорением потоков, вариабельностью тонуса и возрастанием периферического сопротивления как в покое, так и на фоне функциональных вентиляционных нагрузок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные согласуются с результатами Александрова М. В. и Богомоллова В. В. (1996), которые сообщали о нарушении церебрального гемодинамического резерва у больных с ранними формами сифилиса. По их мнению, снижение реактивности наступало вследствие специфического поражения стенок артерий мозга по типу васкулита. Кроме того, при локации обоих бассейнов мы обнаруживали участки с относительно ускоренным потоком – в начальных фрагментах интракраниального русла (сегменты М1 средних мозговых, V4 позвоночных и основной артерий). Исследования Molin A. с соавт. (1992), Russow H. G. с соавт. (1994), посвященные МР – ангиографическим и ангиографическим изменениям при сифилисе свидетельствовали о значительном снижении перфузии головного мозга уже на ранних этапах заболевания. По их данным процесс снижения кровотока отмечался во всех отделах головного мозга, но в большей степени в коре лобных и височных долей, а также в глубине полушарий, чему соответствовали диффузная атрофия коры и дилатация желудочковой системы мозга. При наиболее ярких вариантах исследователи наблюдали сужение супраклиноидной части одной из каротид с формированием окольного кровообращения. Атеросклероз в этом случае был исключен, а специфическое лечение устранило дисгемические расстройства. Принимая во внимание возраст больных, отсутствие признаков системного атеросклеротического заболевания и характер доплерографического спектра, эти изменения были расценены как спазм. Приведенные в литературе МР – ангиографические данные свидетельствовали о плохой заполняемости (контрастировании) ветвей пиальных артерий 3 – 4-го порядков. Поэтому снижение перфузионных свойств цереброваскулярного русла из-за распространения гиперконстрикции в дистальном направлении может объяснять найденные нами высокие значения периферического сопротивления.

Патоморфологическим и патогенетическим обоснованием к выявленным ангиодистоническим проявлениям являются на наш взгляд два взаимно отягощающих процесса. С одной стороны – непосредственное инфекционно-аллергическое поражение комплекса “intima-media” церебральных артерий, сопровождающееся его набуханием и сужением просвета сосудов в острой фазе заболевания. С другой стороны, значительные сдвиги вегетативной регуляции сосудистой стенки. Последнее суждение основывается на способности бледной трепонемы поражать непосредственно оболочку и ганглиозные образования нервной системы, и опосредовано влиять на состояние гипоталамической области. Таким образом, вегетативная дисфункция встречалась в 4 раза чаще в сосудах малого диаметра и микроциркуляторном русле; они наиболее мобильны и подвержены первичным патологическим изменениям.

- 1 Борисенко КК. Поражение нервной системы и внутренних органов при разных периодах сифилиса. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей: В 4 т.-М., 1998; 1: 92-102.
- 2 Главинская ТА. Особенности современного течения сифилиса. Российский мед журн 1996; 1: 29-32.
- 3 Платонов СИ, Бурдак ВН, Федотов ВП, Погорелов ВВ. Клинико-биохимические параллели у больных с ранними формами сифилиса с патологией спинномозговой жидкости. Вестн дерматологии и венерологии 1989; 5: 58-62.
- 4 Потехаев НС, Шмырев ВИ, Тымчишина МВ, Машигин ВП. Особенности диагностики и лечения раннего сифилиса сосудов головного мозга (клинический анализ наблюдения). Вестн. дерматологии и венерологии 1998; 1: 55-57.
- 5 Разнатовский ИМ, Красносельских ТВ, Соколовский ЕВ. Специфическое поражение нервной системы у больных ранним приобретенным сифилисом. Заболевания, передаваемые половым путем 1996; 1: 18-22.
- 6 Самцов АВ. Заразные дерматозы и венерические болезни. Современные методы лечения. СПб: «Специальная литература», 1997: 141с.
- 7 Самцов АВ, Одинак ОМ, Вознюк ИА. Изменение церебральной гемодинамики при ранних формах сифилиса. СПб: «Сосудистая патология нервной системы», 1998: 66с.
- 8 Тайц БМ, Старченко МЕ, Смирнова ТС. Тенденция заболеваемости БИПП в Санкт-Петербурге. Материалы 33 Научн-практ конф дерматологов, акушер-гинекологов и урологов Санкт-Петербурга. СПб, 1998: 15-16.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ДИНАМИКИ
СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА
У БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ С ПОМОЩЬЮ
СИНТЕТИЧЕСКОГО ФРАГМЕНТА
TMPA-АНТИГЕНА *T.PALLIDUM*В.Б. Сбойчаков, А.В. Сухарев, А.М. Иванов, В.Н. Вербов, И.Ю. Крутецкая,
В.Б. Климович, А.А. Колобов, Г.Д. Исмагулова, М.В. Качалова, О.В. ЛатийSTUDYING OF STRUCTURE AND DYNAMICS
OF SPECIFIC IMMUNE RESPONSE WITH THE HELP
OF SYNTHETIC FRAGMENT OF *T.PALLADIUM* TMPA
ANTIGEN IN SYPHILIS PATIENTSV.B. Sboichakov, A.V. Sucharev, A.M. Ivanov, V.N. Verbov, I.J. Krutetskaja,
V.B. Klimovich, A.A. Kolobov, G.D. Ismagulova, M.V. Kachalova, O.V. Latiy

SUMMARY: Blood sera of 130 patients with initial stages of syphilis (primary syphilis - 26, secondary syphilis - 38 and early latent syphilis - 42) were tested with the help of enzyme immunoassay (EIA). Synthetic analogue of *T.pallidum* antigen with molecular mass of 41 kD (tmpA) was used as immunosorbent. Frequency of antibodies (IgG, IgM, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) and their levels were studied. The high specific activity of the synthetic antigen was proved. Prevalence of IgG1 and IgG3 antibodies in the pool of anti-treponema antibodies was discovered. The definite correlation of the frequency of IgM and IgA antibodies to tmpA antigen with the duration of infectious process was found. The correlation of IgG, IgM, IgG1 and IgG3 antibodies and clinical stages of disease was also discovered.

Key words: syphilis, antigens, antibodies, serological diagnostics.

РЕЗЮМЕ: Методом иммуноферментного анализа исследованы сыворотки крови 130 больных ранними периодами сифилиса (26 первичным сифилисом, 38 вторичным свежим, 42 вторичным рецидивным, 24 ранним скрытым). В качестве антигена для создания иммуносорбента использовался синтетический аналог антигена *T.pallidum* молекулярной массой 41 кД (tmpA). Изучались частота выявления и уровни антител IgG, IgM, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 подклассов. Выявлена высокая степень иммунной реактивности синтетического антигена. Обнаружено преобладание в пуле противотрепонемных антител IgG1 и IgG3 подклассов. Зафиксирована зависимость между остротой инфекционного процесса и частотой обнаружения в сыворотке крови IgM- и IgA-антител к tmpA-антигену. Установлена связь между соотношением антител IgG, IgM, IgG1 и IgG3 подклассов и клиническими периодами сифилиса.

Ключевые слова: сифилис, антигены, антитела, серологическая диагностика.

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях проблема распространения сифилиса усугубляется увеличением частоты скрытых и серорезистентных форм сифилиса, при которых клинических признаков заболевания нет, а традиционная серологическая диагностика не всегда достоверна.¹ В этой связи возрастает необходимость разработки и внедрения в практику лабораторий новых диагностических методов, а также корректной и обоснованной интерпретации результатов, полученных с их помощью. Совершенствование лабораторной диагностики сифилиса, в настоящее время связывают с необходимостью дальнейшего развития непрямого варианта метода иммуноферментного анализа (ИФА).^{2, 4, 5, 9, 10}

Одним из направлений его развития является использование новых антигенных компонентов для создания иммуносорбента. В России на смену тест-системам, в которых использовался антиген культуральных трепонем, появляются диагностикумы, имеющие в своем составе рекомбинантные белки, соответствующие антигенам патогенного возбудителя.^{2, 3, 4, 5, 8}

Наиболее часто используются различные комбинации четырех антигенов *Treponema pallidum*: 15, 17, 41 (tmpA) и 47кД.^{2, 5, 8, 15} Необходимость использования нескольких антигенов связана с отсутствием одного антигена, одинаково иммуногенного на всех стадиях сифилитической инфекции. Предварительные результаты проверки подобных тест-систем продемонстрировали удовлетворительные показатели чувствительности и специфичности.^{2, 4, 5} При работе с промышленными образцами рекомбинантных тест-систем работники практических лабораторий иногда сталкиваются с наличием ложноположительных реакций, которые могут быть распознаны лишь в реакции иммунофлюоресценции с абсорбцией, в которой используется антиген патогенной тканевой трепонемы. Данное обстоятельство может быть обусловлено присутствием в антигенной смеси посторонних примесей, в том числе компонентов микробных клеток-продуцентов белка (чаще всего *E.coli*). Для исключения подобных случаев ряд авторов предлагает использовать для создания иммуносорбента синтетические пептиды, имитирующие ами-

Кафедра кожных и
венерических болезней
Военно-медицинской
академии,
Санкт-Петербург
А.В. Сухарев
Кафедра
микробиологии Военно-
медицинской академии,
Санкт-Петербург
В.Б. Сбойчаков,
А.М. Иванов
НИИ эпидемиологии
и микробиологии
им. Пастера,
Санкт-Петербург
В.Н. Вербов
Научно-
исследовательский
рентгенорадиологический
институт,
Санкт-Петербург
И.Ю. Крутецкая,
В.Б. Климович
НИИ особо чистых
биопрепаратов,
Санкт-Петербург
А.А. Колобов
Кожно-
венерологический
диспансер №3,
Санкт-Петербург
Г.Д. Исмагулова
Кафедра
дерматовенерологии
Смоленской
государственной
медицинской академии,
Смоленск
Качалова М.В.

ноокислотные последовательности иммунодоминантных участков природных антигенов.^{11, 13} Кроме того, использование иммуносорбентов на основе синтетических пептидов позволяет также увеличить чувствительность тест-систем в связи с увеличением концентрации иммунодоминантных эпитопов на поверхности планшет для ИФА.

Другим направлением совершенствования иммуноферментной диагностики сифилиса стало выявление антитрепонемных антител, представленных различными классами иммуноглобулинов. Наиболее распространенными вариантами ИФА тест-систем являются следующие:

- для выявления суммарных антител;
- для обнаружения IgG антител;
- для обнаружения IgM антител.

Первый вариант, предназначенный для скрининговых исследований, позволяет ответить на единственный вопрос о наличии или отсутствии сифилитической инфекции. Обнаружение специфических антител классов IgM и IgG более информативно. Так детекция IgM антител к *T.pallidum* рассматривается как доказательство присутствия в организме обследуемого жизнеспособного возбудителя.^{7, 9, 13} Установлена также корреляция между содержанием и соотношением антитрепонемных антител классов IgM и IgG с клинической формой сифилиса.^{6, 7} В тоже время остаются недостаточно изученными вопросы, касающиеся диагностической значимости при сифилисе IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 подклассов и сывороточных IgA антител.^{12, 14, 17}

Ввиду недостаточного опыта использования ИФА в диагностике сифилиса у практических врачей возникают трудности с интерпретацией его результатов. Некоторые авторы относят этот анализ к группе методов с “исследовательским статусом”, или требующих дальнейшего изучения, а также накопления опыта их использования и интерпретации.¹⁶

Целью нашего исследования явилось изучение частоты встречаемости, уровней и динамики выработки антител к tмРА-антигену *Treponema pallidum*, представленных различными классами и подклассами иммуноглобулинов (IgG, IgM, сывороточный IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) при исследовании в ИФА сывороток крови больных ранними периодами сифилиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованные больные по периоду заболевания были распределены следующим образом (табл. 1).

В качестве контроля использовались два пула донорских сывороток крови, включающих в себя 120 и 240 сывороток соответственно.

Описание антигена:

По данным компьютерного анализа были определены несколько потенциальных антигенных детерминант антигена *Treponema pallidum* молекулярной массой 41кД (tмРА) и синтезированы соответствующие им пептиды (лаборатория химии пептидов НИИ ОЧБ, Санкт-Петербург). Изучение взаимодействия сывороток с данными антигенами позволило отобрать один пептид, который реагировал с большинством сывороток от больных сифилисом, содержащих специфические антитела. Оптимальная концентрация антигена в рабочем растворе для сорбции планшетов составила 5 мкг/мл.

Предварительные результаты тестирования 195 сывороток крови от больных различными формами сифилиса и 100 сывороток от здоровых доноров позволили определить показатели чувствительности и специфичности для данного антигена: 98,5% и 100% соответственно.

Антиген, использованный для создания иммуносорбента, представляет собой синтетический аналог (точную копию аминокислотной последовательности) N-конца природного антигена возбудителя сифилиса молекулярной массой 41кД.

В качестве твердой фазы для проведения ИФА использовались полистироловые стриповые планшеты фирмы «Costar».

Описание реагентов:

– 0,02М карбонатно-бикарбонатный буферный раствор с рН-9,6 использовался для приготовления рабочего раствора антигена и последующей сорбции планшетов;

– для промывки планшетов в перерывах между основными этапами реакции, разведения сывороток и приготовления рабочего раствора конъюгата использовался фосфатно-солевой буфер с добавлением 0,1% твин-20 (ФСРТ);

– субстратный раствор включал 0,05 М цитратный буфер (рН-5,0), перекись водорода (0,035%) и ортофенилендиамин (0,05%);

– для выявления специфического комплекса антиген-антитело использовались пероксидазные конъюгаты на основе моноклональных антител, направленных к изотип-специфичным эпитопам IgG, IgM, сывороточных IgA, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 иммуноглобулинов. Для выявления суммарных антител использовались моноклональные антитела к легким цепям (k и l типа) иммуноглобулинов человека. Все использованные моноклоны были получены в лаборатории гибридомных технологий НИИ рентгено-радиологии МЗ РФ (руководитель д.м.н. Климович В.Б.).

Рабочие разведения конъюгатов составили: для анти-IgG1 антител – 1:4000, для анти-IgG2 антител – 1:3000, для анти-IgG3 антител – 1:2000, для анти-IgG4 антител – 1:3000, для анти-IgG антител – 1:400, для анти-IgM антител – 1:3000, для анти-IgA антител – 1:4000, для антител к легким цепям (k и l типа) иммуноглобулинов человека – 1:300.

Схема постановки анализа:

Рабочий раствор антигена вносили по 100 мкл в лунки планшета и оставляли при 4°C на 24 часа. После адсорбции планшеты промывали, внося в каждую лунку по 200 мкл раствора ФСРТ.

Таблица 1

Период сифилиса	Кол-во больных	%
Первичный (серонегативный и серопозитивный)	26	20
Вторичный свежий	38	29,2
Вторичный рецидивный	42	32,3
Ранний скрытый	24	18,5
ВСЕГО	130	100

Затем в лунки вносили по 100 мкл исследуемых сывороток в разведении 1:10, приготовленном на ФСБТ. Планшеты инкубировали в течение 1 часа при температуре 37°C с последующим трехкратным отмыванием ФСРТ, после чего в лунки вносили по 100 мкл рабочего разведения конъюгата. Планшеты инкубировали 1 час при температуре 37°C и после пятикратного промывания лунок ФСРТ добавляли по 100 мкл субстратного раствора. После 15-20 минут экспозиции при температуре 20±2°C реакцию останавливали добавлением 50 мкл 2М H₂SO₄ и определяли оптическую плотность окрашенного продукта ферментативной реакции на вертикальном фотометре при длине волны 490 нм.

В качестве показателей, характеризующих уровень антител при различных стадиях сифилиса, были использованы единицы оптической плотности (ед.ОП) для образцов сывороток крови, а также коэффициенты позитивности P/N, где P - значение оптической плотности для сыворотки крови от больного сифилисом, а N - среднее значение оптической плотности для пулов донорских сывороток. Позитивными признавались образцы сывороток, дававшие коэффициент позитивности 2 и выше.

Для оценки значимости различия изучаемых показателей в группах обследуемых применяли параметрический t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота выявления положительных образцов за счет обнаружения основных классов антител представлена в таблице 2.

Из данных таблицы следует, что суммарные антитела к tprA-антигену при более поздних стадиях заболевания присутствуют практически у всех обследованных (100%), в отличие от больных первичным сифилисом (92,3%).

Максимальный вклад в формирование пула антител вносит IgG иммуноглобулины, за которым следуют IgM- и IgA-классы, о чем свидетельствуют данные об их уровнях, приведенные в таблице 3.

При изучении уровней суммарных антител, выяснилось, что статистически значимые различия наблюдаются лишь между вторичным свежим и ранним скрытым сифилисом, для которых коэффициенты позитивности в среднем составили 4,46 и 3,13 (p<0,05). Следовательно, определение суммарных антител (наиболее эффективный подход при скрининговых исследованиях, обеспечивающий максимальную чувствительность анализа) не позволяет достоверно дифференцировать периоды сифилиса.

Повышение чувствительности иммуноферментного анализа (с 84,6% до 100%) при обнаружении IgG-антител к антигену 41кД отмечается при обследовании больных с более длительными сроками инфицированности, так же как и при детекции суммарных антител (табл. 2). Различия в уровнях IgG-антител, выраженных как в единицах оптической плотности, так и в коэффициентах позитивности, для различных периодов сифилиса оказались статистически не значимы (p>0,05) (табл. 3). Следовательно, можно говорить о том, что общее содержание IgG-антител, выявляемых с помощью синтетического аналога антигена 41кД *T.pallidum*, достигнув определенных значений в начале заболевания, в последующем практически не изменяется или меняется весьма незначительно.

Количество положительных образцов за счет наличия IgM и сывороточных IgA-антител при первичном сифилисе составило 84,6% и 46,1% соответственно (табл. 2), достигая к периоду вторичного свежего сифилиса максимума для IgM-подкласса (94,7%) и несколько снижаясь для IgA (36,8%). При раннем скрытом сифилисе количество IgM- и IgA-позитивных образцов минимально и составило 58,3% и 8,3% от всех больных этой формой инфекции. Развитие клинической картины при переходе заболевания в фазу вторичного рецидивного сифилиса сопровождается увеличением частоты обнаружения IgM- и IgA-антител в диагностически значимых количествах (коэффициент позитивности P/N i2) до 71,4% и 23,8%. В связи с этим, появление позитивности при обследовании на наличие IgM- и сывороточных IgA-антител к антигену 41кД *T.pallidum* можно рассматривать как дополнительный показатель остроты инфекционного процесса.

Учитывая уникальные свойства отдельных изоформ иммуноглобулинов, входящих в состав IgG-класса (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), представляется интересным повысить информативность определения специфических маркеров при сифилисе за счет отдельного обнаружения именно этих подклассов антител. Описаны данные о преобладании IgG1 и IgG3 подклассов IgG антител к цельноклеточному антигенному возбудителю сифилиса.^{12, 14, 17} Однако конкретные детали продукции антител к антигену *T.pallidum* 41кД при сифилисе изучены не были.

Мы попытались прояснить вопрос относительно уровней и динамики выработки IgG1-, IgG2-, IgG3- и IgG4-подклассов антител к антигену 41кД. Полученные данные представлены в таблице 2.

Абсолютное большинство исследованных образцов содержали антитела подклассов IgG1 (92,3%) и IgG3 (70,8%). Антитела подклассов IgG2 и IgG4 обнаруживались в диагностически значимых количествах (коэффициент позитивности больше или равен 2) значительно реже: в 11,0% и 9,2% соответственно. Анализ уровней антител подклассов IgG (табл. 4) также позволяет говорить об относительном преобладании IgG1 и IgG3 субизоформ специфических иммуноглобулинов к tprA-антигену *T.pallidum*.

Таблица 2 Процент положительных проб от больных сифилисом за счет обнаружения классов и подклассов сывороточных антител к tprA-антигену *T.pallidum*

Период сифилиса	IgG	IgM	IgA	Суммарные антитела	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
первичный	84,6	84,6	46,1	92,3	76,9	6,0	76,9	15,4
вторичный свежий	94,7	94,7	36,8	100,0	89,4	8,3	78,9	5,3
ранний скрытый	100,0	58,3	8,3	100,0	100,0	12,2	66,7	8,3
вторичный рецидивный	100,0	71,4	23,8	100,0	100,0	11,4	61,9	9,5
Все стадии	95,4	78,5	29,2	98,4	92,3	11,0	70,8	9,2

Таблица 3 Уровни IgG, IgM, сывороточных IgA и суммарных антител к tprA-антигену T.pallidum

Период сифилиса	IgG		IgM		IgA		Суммарные антитела	
	ед. ОП	P/N	ед. ОП	P/N	ед. ОП	P/N	ед. ОП	P/N
первичный	1,89±0,56	3,77±1,17	0,49±0,11	2,98±0,61	0,84±0,41	2,05±0,62	1,90±0,55	3,98±0,82
вторичный свежий	2,17±0,35	4,44±0,88	0,44±0,04	3,05±0,55	0,80±0,28	2,05±0,53	2,00±0,35	4,46±0,70
ранний скрытый	2,31±0,30	4,31±0,86	0,34±0,08	2,54±0,85	0,46±0,12	1,26±0,21	1,67±0,37	3,13±0,76
вторичный рецидивный	2,19±0,29	4,13±0,62	0,33±0,04	2,31±0,27	0,65±0,25	1,65±0,48	1,58±0,34	3,79±0,58

Результаты исследований наглядно иллюстрируют тот факт, что доля IgG каждого подкласса среди антител, специфичных к определенному антигену, может существенно отличаться от средних значений концентрации в общем пуле IgG и широко варьировать в зависимости от характера антигенного стимула. Одна из таких известных закономерностей состоит в продукции антител преимущественно двух субизотипов (IgG1 и IgG3) в ответ на иммунизацию белковыми антигенами.¹⁶ Так как используемый в опытах антиген представляет собой полипептид, то вышесказанное положение также находит подтверждение в данных оригинального исследования. В связи с этим основное внимание целесообразно уделить анализу уровней и динамики выработки антител к tprA-антигену IgG1 и IgG3 субизотипов.

При анализе частоты обнаружения и уровней IgG1 и IgG3 антител при различных стадиях сифилиса обнаружилось особенностями их динамики. Так, при более ранних периодах сифилиса (первичный и вторичный свежий) IgG1 обнаруживаются в 76,9% и 89,4% случаев, в то время как при более поздних периодах (ранний скрытый и вторичный рецидивный) практически в 100%.

Частота обнаружения IgG3 антител характеризуется обратной динамикой: она максимальна (76,9% и 78,9%) при обследовании больных с более ранними периодами заболевания и минимальна (66,7% и 61,9%) при большей длительности инфекции.

Сравнительный анализ интервалов колебаний уровней IgG1 и IgG3 антител, присутствующих той или иной стадии сифилиса также выявил определенные закономерности (табл. 4).

Значения оптической плотности и коэффициентов позитивности для IgG1 антител существенно ниже при ранних стадиях и выше при раннем скрытом и вторичном рецидивном сифилисе ($p < 0,01$). Одновременно обнаруживается противоположная динамика IgG3 антител. При относительно более ранних периодах (первичный и вторичный свежий сифилис) средние значения оптической плотности и коэффициентов позитивности превышают таковые, выявляемые при раннем скрытом и вторичном рецидивном сифилисе. Причем различия между уровнями антител при вторичном свежем сифилисе и относительно более поздними периодами (ранний скрытый и вторичный рецидивный)

статистически значимы ($p < 0,05$). Различия средних значений уровней IgG3 антител при первичном, раннем скрытом и вторичном рецидивном сифилисе статистически не значимы ($p > 0,05$).

Таким образом, суммируя вышесказанное и подразумевая вероятностную связь между длительностью инфекции и периодом сифилиса, можно сделать вывод о том, что уровень IgG1 антител неуклонно повышается при увеличении сроков инфицированности. IgG3 антитела, формируясь уже в периоде первичного сифилиса, достигают максимальной концентрации при вторичном свежем сифилисе и далее, с увеличением сроков заболевания, их концентрация продолжает снижаться.

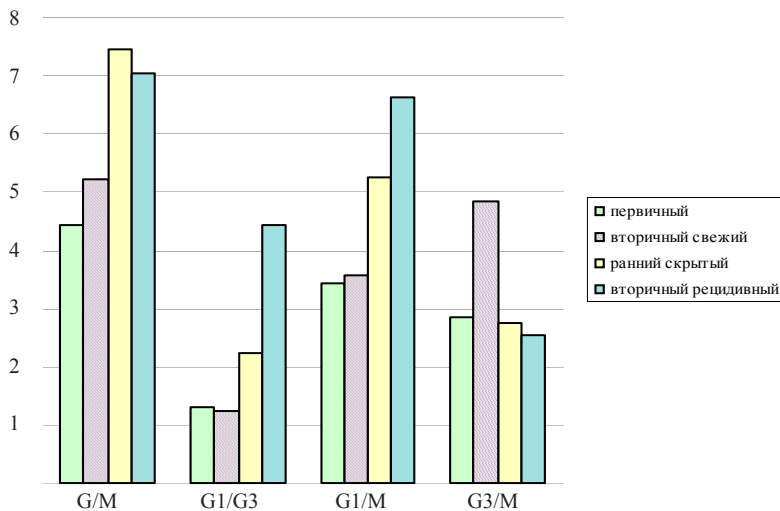
Для повышения диагностической ценности показателей специфического гуморального иммунитета при сифилисе представлялось целесообразным проанализировать в динамике не только абсолютные концентрации отдельных иммуноглобулинов, а также иммуноглобулиновые коэффициенты G/M, G1/G3, G1/M, G3/M. Величины иммуноглобулиновых коэффициентов (ИК) получали, измеряя величину оптической плотности ферментативной реакции исследуемых сывороток. ИК равнялись частному от деления величины ОП в лунке по выявлению одного класса иммуноглобулинов к величине ОП определения иммуноглобулинов другого класса. Значения ОП сывороточных IgA, IgG2 и IgG4 для расчета коэффициентов не использовались ввиду незначительной частоты их обнаружения в диагностически значимых количествах (табл. 2 и 4). Результаты расчета ИК представлены на рисунке 1.

В ряде работ была показана зависимость от клинической формы сифилитической инфекции соотношений уровней отдельных подклассов антител. Наибольшей аргументированностью на сегодняшний день отличается факт изменения концентраций IgG- и IgM-антител по мере протекания заболевания.^{6,7} Особый интерес, в этой связи, представляют данные об изменении ИК G/M, полученные при использовании синтетического антигена. Как видно, 95% доверительные интервалы колебания данного коэффициента для относительно ранних периодов инфекции (первичный и вторичный свежий сифилис) имеют меньшие значения по сравнению с относительно более поздними (скрытый ранний и вторичный рецидивный сифилис) ($p < 0,05$).

Таблица 4 Уровни изотипов IgG-антител к tprA-антигену T.pallidum

Период сифилиса	IgG1		IgG2		IgG3		IgG4	
	ед. ОП	P/N	ед. ОП	P/N	ед. ОП	P/N	ед. ОП	P/N
первичный	1,38±0,68	7,34±3,67	3,01±0,11	2,61±1,06	1,34±0,70	4,09±2,04	0,25±0,10	1,44±0,56
вторичный свежий	1,37±0,41	6,92±2,03	2,45±0,63	2,79±0,93	1,67±0,51	5,52±2,00	0,22±0,05	1,24±0,27
ранний скрытый	1,51±0,39	8,08±2,52	1,8±0,88	1,8±0,98	0,84±0,27	2,75±0,97	0,21±0,08	1,18±0,31
вторичный рецидивный	2,07±0,31	12,77±1,8	2,32±0,76	2,44±1,11	0,95±0,43	2,91±1,08	0,27±0,07	1,4±0,30

Рисунок 1 Зависимость значений иммуноглобулиновых коэффициентов от периода сифилиса.



Анализ распределения коэффициентов G1/G3 и G1/M выявляет статистически значимое превышение их 95% интервалов при вторичном рецидивном сифилисе по сравнению с первичным и вторичным свежим сифилисом ($p < 0,01$). ИК G1/G3, кроме того, позволяет дифференцировать вторичный рецидивный и скрытый ранний сифилис ($p < 0,05$). Значения ИК G3/M, получаемые для вторичного свежего сифилиса достоверно отличаются от других периодов заболевания ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования частоты встречаемости при ранних периодах сифилиса, уровней и динамики образования основных классов антител к синтетическому аналогу антигена 41кД *T.pallidum* в основном совпадают с результатами изучения рекомбинантных белков, идентичных по своей структуре естественному tprA-антигену,^{2, 8} что убеждает в высокой степени иммунной реактивности синтетического антигена и возможности его использования, наряду с естественными и рекомбинантными антигенами, для проведения иммунологических исследований.

Несомненно, что по сравнению с определением суммарных и IgG антител, целенаправленная детекция субизотипов IgG1 и IgG3 представляется более информативной, а данные об особенностях иммуноглобулинового спектра антител при различных стадиях сифилиса могут быть использованы в дифференциальной диагностике. Особенно ценны эти сведения при дифференцировке вторичного свежего и вторичного рецидивного сифилиса, так как клинические проявления этих периодов сифилиса часто идентичны. В тоже время каждая из этих стадий требует особого подхода в назначении медикаментозного лечения. Поэтому использование показателей специфического гуморального иммунитета, выявленных с помощью синтетического tprA-антигена возбудителя сифилиса, может облегчить выбор адекватной терапии.

Обнаруженные закономерные изменения соотношений IgG-, IgM-, IgG1- и IgG3-антител к антигену 41кД, связанные с клиническими периодами сифилиса, создают предпосылки для продолжения исследований. Од-

ним из таких направлений может быть разработка модификации ИФА, позволяющей определять длительность инфекции у больных сифилисом независимо от клинических проявлений.

ВЫВОДЫ

1. Материалы экспериментальных исследований подтверждают наличие у синтетического аналога tprA-антигена *T.pallidum* высокой иммунной реактивности, что является высоким аргументом в пользу его использования для диагностики сифилиса в качестве одного из антигенных компонентов в иммуноферментном анализе;

2. Обнаружение IgM- и сывороточных IgA-антител к tprA-антигену возбудителя сифилиса может служить дополнительным показателем остроты инфекционного процесса при сифилисе;

3. Результаты изучения отдельных классов и подклассов специфических антител к tprA-антигену *T.pallidum* (IgG, IgM, IgG1, IgG3) выявили уникальные для каждого периода сифилиса соотношения этих иммуноглобулинов, выраженные в иммуноглобулиновых коэффициентах. Эти данные могут быть использованы в дифференциальной диагностике и терапии.

- Бахметьева ТМ. Роль иммунных нарушений в развитии серорезистентности при сифилисе и эффективность спленина в комплексной терапии больных. Автореф дисс... канд мед наук Москва, 1988, 16 с.
- Гражданцева АА, Кочнева РВ, Сиволобова ГФ и др. Исследование сывороток больных сифилисом методом иммуноферментного анализа с использованием рекомбинантных антигенов. *Иммунология* 1998; 4:20-23.
- Гражданцева АА, Сиволобова ГФ, Урманов ИХ и др. Клонирование и экспрессия в *E.coli* основных антигенов *Treponema pallidum* и исследование их иммунохимических свойств. *Иммунология* 1998; 4:17-20.
- Дмитриев ГА, Брагина ЕЕ. Современные методы лабораторной диагностики сифилиса: Часть 2. *Вестн дерматол* 1996; 3:33-38.
- Каур С, Сильм Х, Виндиревских Г, Шевчук О. Усовершенствование методов диагностики сифилиса при помощи определения антител к специфическим белкам возбудителя. *Заболевания передаваемые половым путем* 1998; 4:21-22.
- Красносельских ТВ. Определение спектра и соотношения антитрепонемных антител в диагностике приобретенного сифилиса. *Дисс... канд мед наук СПб*, 1997, 230 с.
- Ляхов ВФ, Борисенко КК, Потекаев НС и др. Динамика трепонемоспецифической иммуноглобулинемии при ранних формах сифилиса. *Вестн дерматол* 1990; 8:38-42.
- Обрядина АП, Фриго НВ, Комарова ВД и др. Ультразвуковые белки *Treponema pallidum* и их рекомбинантные аналоги в иммуноферментной диагностике сифилиса. *Инфекции передаваемые половым путем* 1999; 1:25-28.
- Рассказов НИ, Ермолин ГА, Чалов ВВ и др. Применение иммуноферментного анализа для регистрации специфических IgM-антител у больных сифилисом. *Вестн дерматол* 1990; 11:12-16.
- Рассказов НИ, Ермолин ГА, Чалов ВВ и др. Применение иммуноферментного анализа для регистрации специфических суммарных антител у больных сифилисом. *Вестн дерматол* 1991; 8:25-27.
- Antoni G, dal Masco G, Berti B et al. Detection of antigenic determinants in the *Treponema pallidum* membrane protein TmpA using overlapping synthetic peptides. *J Immunol Methods* 1996; 189:1:137-140.
- Baughn RE, Jorizzo JL, Adams CB, Musher DM. Ig class and IgG subclass responses to *Treponema pallidum* in patients with syphilis. *J Clin Immunol* 1988; 8:2:128-139.
- Baughn RE, Demecs M, Taber LH, Musher DM. Epitope mapping of B-cell determinants on the 15-kilodalton lipoprotein of *Treponema pallidum* (Tpp15) with synthetic peptides. *Infect Immun* 1996; 64:7:2457-2466.
- Dobson SR, Taber LH, Baughn RE. Recognition of *Treponema pallidum* antigens by IgM and IgG antibodies in congenitally infected newborns and their mothers. *J Infect Dis* 1988; 157:5:903-910.
- Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis (Review). *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:1:1-21.
- Skvaril F. IgG subclasses in viral infections. In: Basic and Clinical aspects of IgG subclasses. (Monographs in allergy). Basel et al., 1986; 19:134-143.
- Tanaka S, Suzuki T. Anti-*Treponema pallidum* IgM, IgA and IgG subclass antibody responses after treatment in patients with syphilis at various stages: 1. Assessments by enzyme-linked immunosorbent assay. *Genitourin Med* 1990; 66:3:171-177.

СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.П. Ремезов

SYSTEM ENZIMOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC CHLAMYDIAL INFECTIONS

A. P. Remezov

SUMMARY: Thus, use of systemic enzymotherapy in circuits of complex treatment of patients with chronic chlamydial an infection, is especial on a background expressed of immunodeficients, allows to achieve essentially integrative efficiency of therapy. Use of Wobenzym gives multilateral effect: improvement of quality of life, increase eradication the activator, decrease of risk of development specific urogenital and extragenital, and also nonspecific complications (a prostatitis, vulvovaginitis, arthropathy, disbacteriosis). At overwhelming majority of patients thus much higher rates of clinical recovery and, as consequence, reduction of duration of treatment and rehabilitation, and also appreciable decrease of frequency of development of some by-effects antibiotictherapy (nauseas, dispeptic frustration, meteorismus etc.) are marked. In all cases application Wobenzym is accompanied by improvement of parameters of immunity, in particular, phagocytosis and interferone status, increase of activity of NK-cells and also decrease of maintenance of CIC of peripheral blood.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важных клинических проблем последних лет является эффективная терапия хронической хламидийной инфекции, обусловленной *S. trachomatis*. Широкое распространение резистентных к антибактериальным препаратам штаммов возбудителя, большое число больных с иммунодефицитными состояниями, высокая частота комбинированных форм инфекции с мультифокальными поражениями, а также риск многочисленных осложнений и формирования обширной клиники последствий заставляют искать новые возможности лечения больных.

В комплексном лечении вместе с антибактериальными средствами используется иммуноориентированная и иные виды патогенетической терапии, включая системную энзимотерапию (СЭТ) Вобэнзимом.^{1, 2} Разнообразие полезных свойств этого полиферментного препарата: противовоспалительный, противоотечный, анальгезирующий, фибринолитический, иммуномодулирующий эффекты, а также увеличение эффективности антибактериальных средств, снижение их токсичности и уменьшение побочных эффектов (дисбактериоза), – позволяет использовать Вобэнзим в комплексном лечении с большим успехом.³⁻⁶

В этой связи СЭТ может рассматриваться как важный компонент бустер-терапии («терапии усиления»), изучению некоторых аспектов эффективности которой посвящено настоящее исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования нами были выбраны 200 больных хронической хламидийной инфекцией в возрасте от 18-ти до 45-ти лет, среди которых мужчин и женщин было поровну. Клинико-анамнестические и лабораторные данные позволили отнести их к иммунокомпromетированным лицам. У всех них была установлена комбинированная (мультифокальная) и/или осложненная форма хронической хламидийной уrogenитальной инфекции.

Диагноз у всех больных с хламидийной инфекцией был подтвержден находкой возбудителя методом флюоресцирующих антител в мазках-соскобах со слизистой уrogenитального тракта и/или конъюнктивы, а также одновременно и другими основными диагностическими тестами (выявление специфических антител в крови методом ИФА, ПЦР, культивирование возбудителей). Контроль микробиологического излечения (эрадикации возбудителя) осуществлялся теми же методами, соответственно.

150-ти пациентам в составе комплексной терапии назначался Вобэнзим в дозе 10 таблеток x 3 раза в день за 40 минут до еды с достаточным количеством воды. 50 больных, получавших аналогичное комплексное лечение, но без использования Вобэнзима, составили контрольную группу. У всех больных проведен всесторонний клинический мониторинг, оценивалась частота эрадикации возбудителя, сроки наступления клинического улучшения, переносимость лечения, частота развития побочных эффектов и клинические дисбактериоза и другие клинические параметры, а также анализ показателей 388 комплексных иммунологических тестов (иммунограмм) в динамике наблюдения и результатов ряда специальных исследований. В общей сложности у больных определялись 68 специальных показателей иммунитета: количество лейкоцитов и их субпопуляций в периферической крови - лейкоциты, моноциты, нейтрофилы, лимфоциты, CD3, CD4, CD8, коэффициент CD4/CD8, CD20, CD20 Ig, CD20 IgM, CD20 IgG, CD20 IgA, CD25 (рецептор ИЛ-2), HLA-DR, CD16 (натуральные киллеры); функциональные характеристики лейкоцитов и их субпопуляций в периферической крови – миграция лейкоцитов спонтанная, реакция торможения миграции лейкоцитов с митогенами – фитогемагглютинином (ФГА) (РТМЛ ФГА), конконавалином А (Кон А) (РТМЛ Кон А); реакция бласт-

Санкт-Петербургская
медицинская академия
последипломного
образования,
кафедра инфекционных
болезней с курсом
лабораторной
диагностики СПИД
А.П. Ремезов

The Medical Academy
of Post-graduate Studies,
St. Petersburg,
Department of Infectious
Diseases and AIDS lab-
diagnostics course
A.P. Remezov

ной трансформации лимфоцитов спонтанная (РБТЛ с) и с митогенами - РБТЛ ФГА, РБТЛ Кон А; CD25 и АЕ-РОК; активность натуральных киллеров; содержание общего сывороточного интерферона и продукция α/β и γ -интерферонов лейкоцитами *in vitro*; содержание Ig общее и по фракциям - IgM, IgG, IgA, Ig E; РБТЛ с митогеном лаконоса (РБТЛ л); фагоцитоз у нейтрофилов – фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ), бактерицидность в НСТ-тесте - базальном (НСТ б) и стимулированном (индуцированном) (НСТ ст); лизосомально-катионный тест (ЛКТ); антифосфолипидные антитела против фосфатидилсерина (АФА-ф) и кардиолипина (АФА-к); содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); содержание простат-специфического антигена (ПСА) и антиспермальных антител (АСА) у мужчин.

Результаты исследования. Установлено, что у 112 (75,0%) больных, получавших в составе комплексной терапии Вобэнзим, отмечалось существенно более быстрое угасание зарегистрированных до начала лечения клинических проявлений болезни (симптомов общей интоксикации, дизурии, выделений из урогенитального тракта, конъюнктивальных явлений, артралгий и др.) в сравнении с пациентами, не использовавшими этот препарат ($2,2 \pm 0,8$ и $3,8 \pm 1,1$ дня, соответственно); было меньше клинически манифестированных обострений ($1,2 \pm 0,6$ и $2,0 \pm 0,8$, соответственно); наблюдалась меньшая выраженность обострений в случае их развития.

Эрадикация возбудителя в основной группе наблюдения – у пациентов, получавших Вобэнзим – была достигнута у 147 человек (98,0%), у больных в контрольной группе – лечившихся без использования Вобэнзима – у 47 человек (94,0%).

Таблица 1 Некоторые побочные клинические проявления на фоне антибиотикотерапии у больных хронической хламидийной инфекцией, принимавших Вобэнзим, и без него.

Клинические симптомы и синдромы	У больных, получавших ВОБЭНЗИМ (n=150 чел.)	У больных, не получавших ВОБЭНЗИМ (n=150 чел.)
Диспепсия	2 (1,3%)	6 (12,0%)
Боли в кишечнике	-	2 (4,0%)
Метеоризм и флатуленция	6 (4,0%)	15 (30,0%)
Диарея	-	1 (2,0%)
Обстипация	2 (1,3%)	3 (6,0%)
Неустойчивый стул	4 (2,7%)	13 (26,0%)

Таблица 2 Некоторые иммунологические показатели у обследованных больных хронической хламидийной инфекцией.

Показатели	Основная группа – с использованием Вобэнзима (n=100 чел.)		Контрольная группа – без использования Вобэнзима (n=50 чел.)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD3 (абс. $\times 10^9$ /л)	0,772 \pm 0,34	1,429 \pm 0,40*	0,740 \pm 0,31	1,410 \pm 0,34*
CD4 (абс. $\times 10^9$ /л)	0,318 \pm 0,09	0,829 \pm 0,12*	0,334 \pm 0,08	0,760 \pm 0,09*
CD8 (абс. $\times 10^9$ /л)	0,384 \pm 0,07	0,602 \pm 0,09*	0,398 \pm 0,09	0,657 \pm 0,07*
CD4/CD8	0,82 \pm 0,06	1,37 \pm 0,12*	0,84 \pm 0,07	1,17 \pm 0,08*
CD16 (абс. $\times 10^9$ /л)	0,452 \pm 0,08	0,465 \pm 0,09	0,402 \pm 0,06	0,384 \pm 0,09
CD25 (абс. $\times 10^9$ /л)	0,280 \pm 0,09	0,383 \pm 0,10*	0,320 \pm 0,08	0,344 \pm 0,06*
CD20 (абс. $\times 10^9$ /л)	0,480 \pm 0,12	0,341 \pm 0,14*	0,422 \pm 0,11	0,408 \pm 0,09*
Активность CD16	38,6 \pm 0,2	44,4 \pm 0,4*	38,2 \pm 0,2	42,1 \pm 0,5*
РТМЛ с ФГА (%)	2,3 \pm 0,3	4,4 \pm 0,4*	2,6 \pm 0,6	3,9 \pm 0,4*
ФЧ	58,2 \pm 6,4	86,0 \pm 5,8*	59,2 \pm 5,8	60,2 \pm 5,9*
ИЗФ	0,56 \pm 0,06	1,2 \pm 0,3*	0,60 \pm 0,04	0,9 \pm 0,1*
НСТ-базальн.	5,28 \pm 0,9	6,14 \pm 0,8*	5,19 \pm 0,7	5,77 \pm 0,8*
НСТ-стимул.	19,1 \pm 0,8	38,2 \pm 0,9*	19,0 \pm 0,9	32,7 \pm 0,6*
ЦИК	0,15 \pm 0,009	0,05 \pm 0,005*	0,15 \pm 0,009	0,08 \pm 0,006*
ИФН б	17,6 \pm 0,8	10,1 \pm 0,8*	17,4 \pm 0,08	11,2 \pm 0,9*
ИФН α/β	91,8 \pm 5,8	298,8 \pm 7,5*	92,0 \pm 6,0	280,2 \pm 7,8*
ИФН γ	39,8 \pm 3,2	132,2 \pm 8,2*	38,2 \pm 4,2	126,4 \pm 9,4*

* P<0,05 в сравнении с исходными данными

В основной группе наблюдения – у больных хронической хламидийной инфекцией, принимавших Вобэнзим – лечение сопровождалось значительно меньшим количеством побочных эффектов от этиотропной (антибактериальной) терапии и переносилось субъективно заметно легче, чем в контрольной группе – у пациентов, которым Вобэнзим не назначался, что иллюстрируют данные, приведенные в таблице 1.

Как следует из результатов этих наблюдений, диспепсия, метеоризм и флатуленция, обстипация и неустойчивый стул при использовании СЭТ отмечались в 2-10 раз более редко, чем без СЭТ, а боли в кишечнике и диарея не регистрировались вовсе.

Изучение иммунного статуса у обследуемых лиц до начала комплексной терапии подтвердило наличие у них преимущественно выраженного Т-клеточного (хелперного типа) и фагоцитарного иммунодефицита (табл. 2).

Проведенное лечение в значительной мере способствовало коррекции иммунологических показателей в опытной и контрольной группах сравнения. Наиболее отчетливая реакция отмечена со стороны показателей, характеризующих фагоцитоз, содержание ЦИК в периферической крови и интерфероновый статус.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование СЭТ в схемах комплексного лечения больных с хронической хламидийной инфекцией, особенно на фоне выраженного иммунодефицита, позволяет добиться существенно большей интегративной эффективности терапии. Использование Вобэнзима дает многосторонний эффект: повышение качества жизни, увеличение эрадикации возбудителя, снижение риска развития специфических урогенитальных и экстрагенитальных, а также неспецифических осложнений (простатита, вульвовагинита, артропатий, дисбактериоза). У подавляющего большинства пациентов при этом отмечаются существенно более высокие темпы клинического выздоровления и, как следствие, сокращение продолжительности лечения и реабилитации, а также заметное снижение частоты развития некоторых побочных эффектов антибиотикотерапии (тошноты, диспепсических расстройств, метеоризма и т.п.). Во всех случаях применение Вобэнзима сопровождается улучшением показателей иммунитета, в частности, фагоцитоза и интерферонового статуса, повышением активности НК-клеток, а также снижением содержания ЦИКов периферической крови.

- 1 Репина МА. Системная энзимотерапия в акушерстве и гинекологии. Лекция. СПб, Бионт 1996: 42 с.
- 2 Ермоленко ДК, Исаков ВА, Карпович ЕЮ. Использование Вобэнзима в терапии генитального герпеса. Материалы всеросс. конференции, посвященной 100-летию акад. А.А.Смординцева, апрель 2001: 125-126.
- 3 Dittmar F-W, Weissbacher ER: Therapy of adnexitis – enhancement of the basic antibiotic therapy with hydrolytic enzymes. *Int J Exp Clin Chem* 1992; 5 (2): 73-81.
- 4 Vogler W, Streichhan P. Oral enzymes in the treatment of urinary tract infections, prostatitis and cystitis. *Int Journal of Feto-Maternal Med* 1993; 6 (3): 37-41.
- 5 Schlueter P, Stauder C. Harnwegsinfektionen - Behandlung mit hydrolytischen Enzymen. *TW Urologie Nephrologie* 1996;8: 276-279.
- 6 Sukhikk GT, Loginova NS, Faizullin LZ, Zdanov AV, Malinina EV, Bozedomov VA. The use of Wobenzym[®] to facilitate interferon synthesis in the treatment of chronic urogenital chlamydiosis. *Int J Immun* 1997; XIII (3/4): 131-133.

СОСТОЯНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ МИКРОБИЦИДНОЙ СИСТЕМЫ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Б. С. Нагоев, А. В. Самцов, М. О. Гулиев

РЕЗЮМЕ: Изучена функционально-метаболическая активность нейтрофильных лейкоцитов у 165 больных гонореей с использованием цитохимических методов. Определены основные микробицидные компоненты нейтрофильных гранулоцитов: миелопероксидаза, кислая фосфатаза, катионный белок, липиды, гликоген. Выявлены закономерности патологических отклонений в функциональном статусе гранулоцитов в зависимости от остроты клинических проявлений, давности инфицирования, наличия осложнений, экстрагенитальных поражений и сопутствующей соматической патологии. Впервые показана возможность использования цитохимических и цитоиммунологических методов для диагностики дефектов клеточного иммунитета и прогнозирования эффективности лечения гонореи.

Ключевые слова: гонорея, лейкоциты, цитохимия, неспецифический иммунитет

Нейтрофильные гранулоциты являются важным звеном эффекторного звена иммунитета, обеспечивая процессы фагоцитоза и внутриклеточного переваривания чужеродных агентов. Известно, что в ответ на внедрение гонококков развивается выраженная местная гнойно-воспалительная реакция с участием большого количества фагоцитирующих гранулоцитов. Между тем, остается малоизученным вопрос об изменении внутриклеточного метаболизма этих клеток при гонорее. В связи с этим, нами сделана попытка выяснить роль и значение основных внутриклеточных микробицидных компонентов нейтрофильных лейкоцитов у больных различными формами гонококковой инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 165 мужчин, больных гонореей. Из них 127 были инфицированы гонококками в виде моноинфекции, а у 38 обнаружена микст-инфекция (трихомонады, хламидии, уреаплазмы, микоплазмы). Больные с положительными серореакциями на сифилис или его активными проявлениями из разработки исключались. Диагноз гонореи и трихомониаза верифицировался бактериоскопическим и бактериологическим методами, внутриклеточные патогены обнаруживали иммунофлюоресцентным методом. Среди обследованных были 13 больных со свежими осложненными формами (простатит, орхоэпидидимит), 26 с хронической неосложненной и 9 с хронической осложненной (простатит, орхоэпидидимит, стриктуры уретры) гонореей. Кроме того, 7 больных, на фоне поражения уретры, имели экстрагенитальную локализацию инфекции в виде гонобленореи. Основную часть (72 чел.) составили больные свежим, неосложненным гонококковым уретритом. Сопутствующая соматическая патология (хронический пиелонефрит, хронический гепатит, ХНЗЛ, гипертоническая болезнь, хронический гастродуоденит, язвенная болезнь) имелась у 12 больных свежей гонореей.

Материалом для исследования служили периферическая кровь и гнойное отделяемое из уретры и конъюнктивы. Больных обследовали в период разгара заболевания или обострения хронического процесса (при первичном обращении), при угасании клинических симптомов, в периоде ранней реконвалесценции (на 5-8 день лечения) и в периоде поздней реконвалесценции (через 30-36 дней) (табл. 1). Для цитохимического изучения активности миелопероксидазы была использована модифицированная нами методика Graham-Knoll,¹⁴ кислую фосфатазу нейтрофилов исследовали методом азосочетания по Goldberg и Barka¹³ в модификации В.И. Дудецкого,³ неферментные катионные белки выявляли по М.Г. Шубичу¹⁰ в прописи Б.С. Нагоева,⁶ гликоген – в ШИК-реакции по А.Л. Шабадашу,⁹ липиды идентифицировали суданом-В черным по Baillif и Kimbrough.¹² Количественную оценку цитохимических реакций давали, основываясь на принципах Kaplow¹⁵ и выражали показатели в условных единицах (усл. ед.).

Результаты и обсуждение

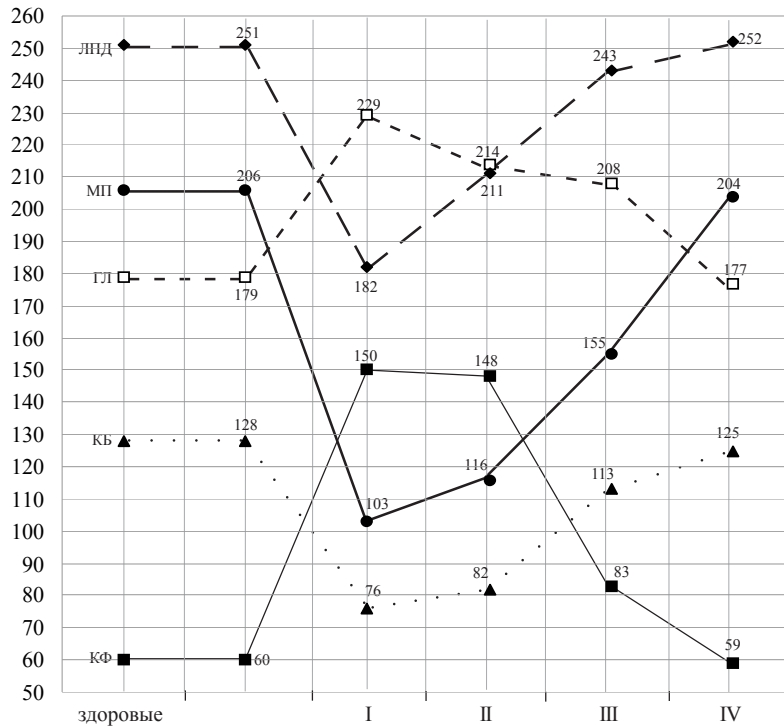
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение важнейших компонентов внутренней микробицидной системы лейкоцитов у больных гонореей выявило важные закономерности. Так, при свежем гонококковом поражении уретры наблюдалось значительное угнетение активности миелопероксидазы, наиболее выраженное в периоде разгара клинических проявлений уретрита. Уровни катионного белка и липидов в этом периоде также были максимально низкими. Параллельно было обнаружено достоверное возрастание активности кислой фосфатазы и увеличение концентрации внутриклеточного полисахарида – гликогена. В периоде угасания клинических симптомов, параллельно элиминации возбудителя, уменьшению количества выделений и субъективных ощущений наблюдаются закономерные, разнонаправленные сдвиги в сторону восстановления уровня компонентов микробицидной системы нейтрофилов. Возрастает активность миелопероксидазы, повышается содержание катионного белка и липидов. Одновременно достоверно снижаются фосфатазная активность и уровень гликогена в клетках. К периоду ранней реконвалесценции сохраняется тенденция к восстановлению нормальных показателей миелопероксидазы, кислой фосфатазы, катионного белка и гликогена. Уровень липидов близок к норме уже в этом периоде, однако полное соответствие этих показателей нормальным величинам констатировано лишь в стадии поздней реконвалесценции (табл. 1, рис. 1).

Кабардино-Балкарский
государственный
университет,
г. Нальчик
Б. С. Нагоев,
М. О. Гулиев

Кафедра кожных и
венерических болезней
Военно-медицинской
академии, г. Санкт-
Петербург
А. В. Самцов

Рисунок 1 Изменения уровня интралейкоцитарных микробицидных факторов у больных гонореей в динамике



Примечание: I - период активных клинических проявлений (разгар)
 II - угасание клинических симптомов
 III - период ранней реконвалесценции
 IV - период поздней реконвалесценции (через 30-37 дней после лечения)
 ЛПД - липиды
 МП - миелопероксидаза
 ГЛ - гликоген
 КБ - катионный
 КФ - кислая фосфатаза

При осложненном течении свежей гонорее у мужчин, когда имелось поражение придаточного железистого аппарата (простатит, орхит, эпидидимит), выявлено значительное, достоверно более выраженное, чем у больных неосложненной формой, подавление миелопероксидазной активности, снижение уровня катионного белка и липидов. Вместе с тем имелись высокие показатели ферментативной активности внутриклеточной кислот фосфатазы и концентрации гликогена.

Особенностью патологических изменений микробицидной системы лейкоцитов при хронической гонорее явилось длительное отсутствие нормализации цитохимических показателей, даже на фоне адекватной этиотропной терапии, что говорит о нарушении равновесия между факторами неспецифического иммунитета. Вероятно, это можно объяснить длительным существованием инфекционно-воспалительного процесса и полиочаговостью поражений. В этой связи больные данной категории нуждаются в более тщательной топической диагностике с целью выявления латентно протекающих осложнений, а цитохимические тесты могут служить одним из критериев патогенетической излеченности.

Сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем, также вызывали более существенные сдвиги в содержании микробицидных компонентов. Это проявлялось достоверным угнетением миелопероксидазы и катионного белка, особенно на фоне активных клинических проявлений, а также умеренным снижением коэффициента внутриклеточных липидов. При этом уровень гликогена достоверно не отличался от показателей больных гонореей в виде моноинфекции.

Таблица 1 Состояние внутриклеточных микробицидных факторов лейкоцитов у больных гонореей в динамике (усл. ед.)

Показатели	Периоды болезни	n	$X_{\min}-X_{\max}$	$X \pm m$	$\pm S$	P	P_1
Миелопероксидаза	I	116	63 - 164	103 ± 1,1	14,8	<0,001	-
	II	116	67 - 167	116 ± 1,9	11,2	<0,001	<0,001
	III	114	98 - 183	155 ± 1,2	15,7	<0,001	<0,001
	IV	103	188 - 227	204 ± 1,0	8,4	>0,05	<0,001
Кислая фосфатаза	I	92	103 - 180	150 ± 1,4	14,8	<0,001	-
	II	92	74 - 155	148 ± 1,8	15,3	<0,001	>0,05
	III	90	51 - 95	83 ± 1,2	12	<0,001	<0,001
	IV	84	36 - 77	59 ± 1,0	9,6	>0,05	<0,001
Катионный белок	I	124	34 - 123	76 ± 1,3	7,9	<0,001	-
	II	123	34 - 134	82 ± 1,5	7,3	<0,001	<0,001
	III	123	46 - 138	113 ± 1,6	9,4	<0,001	<0,001
	IV	114	67 - 151	125 ± 1,0	8,4	<0,05	<0,001
Гликоген	I	124	182 - 263	229 ± 1,4	11,7	<0,001	-
	II	124	178 - 243	214 ± 2,1	10,7	<0,001	<0,001
	III	123	172 - 248	208 ± 1,2	10,2	<0,001	<0,001
	IV	120	165 - 197	177 ± 1,6	9,5	>0,05	<0,001
Липиды	I	86	158 - 240	182 ± 2,1	14,6	<0,001	-
	II	86	171 - 258	211 ± 2,2	12,7	<0,001	<0,001
	III	75	172 - 248	243 ± 1,7	9,8	<0,001	<0,001
	IV	73	228 - 264	252 ± 1,4	10,1	>0,05	<0,001

Следует отметить, что восстановление микробицидных свойств нейтрофилов после этиотропной терапии запаздывало и в некоторых случаях не достигалось. Очевидно, это связано с наличием постгонорейных воспалительных явлений, требующих дополнительного лечения.

При экстрагенитальной локализации свежей гонореей в виде конъюнктивита, возникшего у больных уретритом в результате аутоинокуляции, обнаружены умеренные, но достоверно более выраженные сдвиги в сравнении с группой больных свежей, неосложненной гонореей. Однако, следует отметить,

что возвращение цитохимических показателей к нормальным значениям произошло в те же сроки, что и при свежем неосложненном гонококковом уретрите. Отсюда можно думать, что степень угнетения факторов неспецифической резистентности при свежей гонорее больше зависит от активности и тяжести инфекционно-воспалительного процесса, чем от количества очагов поражения. При наличии у больных гонореей сопутствующих соматических заболеваний обнаружено умеренное снижение активности миелопероксидазы и уровня неферментных катионных белков. В то же время концент-

рация липидов, гликогена и активность кислой фосфатазы не имели достоверных отличий от показателей основной группы больных свежей, неосложненной гонореей.

С целью выяснения вопроса о диагностической ценности описанных выше изменений микробицидных компонентов лейкоцитов при гонорее была поставлена задача определить, дают ли цитохимические исследования новую, самостоятельную информацию или они дублируют гематологические показатели. Для решения поставленной задачи был использован статистический метод, позволяющий установить объективную взаимосвязь между указанными показателями. С этой целью значения цитохимических показателей сравнивались с лейкоцитозом, наличием палочкоядерного сдвига и повышением СОЭ. За норму внутриклеточных показателей нейтрофилов принимали величины, полученные при обследовании 56 здоровых людей. При этом сравнение цитохимических и клинико-лабораторных показателей не выявило их сопряженности. Следовательно, сравниваемые показатели не дублируют друг друга.

Представленный материал свидетельствует о том, что цитохимические исследования компонентов микробицидной системы лейкоцитов дают обширную дополнительную информацию о развитии патологического процесса в динамике инфекционно-воспалительного процесса, обусловленного гонококком.^{8, 11}

Активное участие лизосомальных ферментов и бактерицидных катионных белков в начальных стадиях фагоцитоза объясняет полученное нами снижение активности миелопероксидазы и уровня катионного белка у больных гонореей с максимумом на высоте воспалительного процесса.^{2, 8} Сниженные показатели суммарных липидов можно связать с увеличением числа молодых форм лейкоцитов при воспалительных процессах и с расходом липидных гранул на энергетические и пластические процессы. Возможен также выход липидов из клеток в плазму в результате дестабилизирующего действия бактериальных токсинов и медиаторов воспаления.^{4, 7} Учитывая, что кислая фосфатаза является специфическим маркером лизосом, можно объяснить ее высокую активность у больных гонореей, для которой характерен выраженный гнойно-воспалительный процесс с участием огромного количества фагоцитирующих нейтрофилов, находящихся в состоянии максимальной функционально-метаболической активности.^{1, 2} Возрастание концентрации внутрилейкоцитарного гликогена при гонорее, вероятно, связано с накоплением энергетических резервов и косвенно указывает на готовность нейтрофила к полноценному фагоцитозу, для которого характерны процессы интенсивного гликолиза.^{7, 9}

Известно, что процесс фагоцитоза сопровождается максимальной мобилизацией компонентов микробицидной системы (миелопероксидазы, катионного белка, фосфатазы, гликогена). В результате изучения полинуклеаров уретрального отделяемого у больных гонореей нами замечено, что несмотря на выраженную активность микробицидных факторов лейкоцитов в очаге воспаления в целом, клетки, имевшие в цитоплазме фагоцитированные гонококки, выявили весьма

низкий уровень активности лизосомальных ферментов, катионного белка, гликогена и липидов. Это наглядно подтверждает известный факт незавершенного фагоцитоза, характерного для гонореи, при котором нами обнаружено истощение микробицидных функций лейкоцитов в воспалительном очаге.^{1, 2, 11}

Таким образом, закономерные изменения активности миелопероксидазы, кислой фосфатазы, содержания катионного белка, гликогена и липидов показали весомую роль факторов неспецифической резистентности в процессах взаимодействия макроорганизма с бактериальным патогеном при гонорее. Выявленные клинико-цитохимические закономерности позволили раскрыть некоторые интимные механизмы фагоцитарной и микробицидной функции нейтрофильных гранулоцитов и углубить представление о патогенезе гонококковой инфекции. Изменения функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов имеют неспецифический характер и являются объективным критерием для оценки состояния эффекторного звена иммунитета. На фоне клинического и этиологического излечения интралейкоцитарные показатели постепенно восстанавливаются до уровня здоровых лиц за исключением случаев осложненного течения гонореи, микст-инфекции и хронических форм заболевания. Исследование микробицидных свойств нейтрофилов уретрального и конъюнктивального отделяемого при гонорее у мужчин показало значительное усиление их функционально-метаболической активности в очаге воспаления с последующим истощением лизосомальных и энергетических ресурсов на фоне незавершенного фагоцитоза.

Сопоставление цитохимических показателей с данными традиционной гемограммы не выявили закономерной сопряженности между сравниваемыми величинами. Следовательно, тестирование интралейкоцитарных компонентов при гонококковой инфекции дает дополнительную информацию о развитии патологического процесса.

- 1 Беднова ВН, Данилова ТН, Мирходжаева ИР, Лебедева МВ. Изучение реактивности организма у больных гонореей. *Вестн дерматол* 1978; 9: 14-17.
- 2 Возианов АФ, Кривошеин ЮС, Пасечников СП, и др. Функциональная активность уретральных нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим уретропростатитом и ее коррекция. *Урол и нефрол* 1991; 1: 7-9.
- 3 Дудецкий ВИ. В кн.: Кубанский мединститут. Материалы науч. конф. молод. ученых. Краснодар, 1970: 33-35.
- 4 Кунцевич ЛД, Тарасов МВ, Жукова ГИ. Использование живой культуры гонококков в постановке индуцированного НСТ-теста у женщин, больных гонореей. Современные проблемы дерматовенерологии. Сборн. науч. трудов. Курск, 1994: 44-45.
- 5 Маянский АН, Маянский ДН. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск, Наука 1989: 256 с.
- 6 Нагоев БС. Качественные и количественные показатели лизосомального катионного белка лейкоцитов у здоровых людей. Лаб дело 1983; 6: 6-10.
- 7 Нагоев БС. Очерки о нейтрофильном гранулоците. Нальчик, Эльбрус, 1986.
- 8 Пигаревский ВЕ. Клинико-морфологические тесты оценки функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов. *Арх патол* 1987; 2: 77-84.
- 9 Шабдаш АЛ. Рациональная методика гистохимического обнаружения гликогена и его теоретическое обоснование. Изв. АН СССР. сер. биол., 1949; 6: 745-760.
- 10 Шубич МГ. Цитология. М., 1974; 10: 1321-1322.
- 11 Чеботарев ВВ. Методы лечения гонореи, некоторых заболеваний у мужчин, профилактика постгонорейных осложнений (клинико-экспериментальные, иммунологические и цитохимические исследования). *Автореф дис. ... докт мед наук*. М., 1991.
- 12 Baillif R, Kimbrough C. *J Laborat Clin Med* 1947; 104:129.
- 13 Goldberg A, Barka T. *Nature* (London). 1962; 45: 327.
- 14 Graham DS. *J Med Res* 1918; 39: 15.
- 15 Kaplow ZS. *Blood* 1955; 10(10): 1023-1024.

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

«Журнал дерматовенерологии и косметологии» публикует научные, обзорные, образовательные и учебно-методические статьи, а также описания случаев из практики. Рукописи должны быть подготовлены в соответствии с «Универсальными требованиями для рукописей, предназначенных для биомедицинских журналов», разработанными Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (*British Medical Journal* 1988;296:401-405). Работы могут быть написаны на русском или английском языках.

Статья должна быть выслана в адрес редакции в 2-х экземплярах с официальным направлением от учреждения, в котором она выполнена и с визой руководителя.

Статья должна быть напечатана на одной стороне листа через 2 интервала с шириной поля 4 см. Объем статьи не должен превышать 10 страниц машинописного или компьютерного текста, включая таблицы, рисунки, ссылки.

Дополнительно может быть выслана дискета с текстом данной статьи.

Структура статьи — титульный лист, резюме, введение, методы исследования, результаты, обсуждение, благодарность за помощь в работе, литература, таблицы, рисунки.

Все страницы должны быть пронумерованы в правом верхнем углу, начиная с титульного листа. Заглавными буквами выделяются разделы статьи.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ. На титульном листе указывается название статьи, фамилия и инициалы авторов, название учреждения, в котором выполнена работа на русском и английском языках, фамилия и адрес автора с которым будет вестись переписка.

РЕЗЮМЕ. Резюме должно быть написано на русском и английском языках. В резюме кратко отражаются цель, методы, результаты и выводы исследования. Объем резюме не должен превышать 150 слов. В конце выделяются ключевые слова (3-5).

ВВЕДЕНИЕ. Во введении в нескольких предложениях определяются цель и задачи исследования: возможны ссылки на источники литературы.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Методы исследования описываются детально с указанием методов статистики, используемых в работе.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты излагаются кратко четко с минимальным количеством таблиц и рисунков, необходимых для доказательств исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ. В разделе приводится краткий обзор литературы, собственная трактовка полученных результатов, выводы и их сопоставление с данными литературы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

Ссылки выделяются в тексте арабскими цифрами. Список литературы в статье на русском языке печатается в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем иностранные авторы), на английском языке - в порядке цитирования в тексте. Аббревиатура журнала должна соответствовать index medicus. Примеры:

1. Статья в журнале (перечислить всех авторов, если их не больше шести: если их семь и больше, то перечислять первых трех авторов с добавлением «и соавт.»):

Молочков ВА, Ильин ИИ. Синдром Торре. Вестн дерматол 1992; 1: 40-43.

2. Монография:

Рабухин АЕ, Доброхотова МН, Тонитрова БС. Саркоидоз. Москва: Медицина, 1975:175.

3. Раздел в монографии:

Грандо СА. Пемфигоиды. В: Глухенький БТ, Грандо СА. Иммунозависимые дерматозы. Киев, 1990:225-330,

4. Диссертация:

Алиева П.М. Эпидемиология атопического дерматита, иммуногенетические механизмы предрасположенности и иммунокорректирующая терапия Автореф. дис. ... доктор мед наук Москва, 1992, 32 с.

ТАБЛИЦЫ. Каждая таблица должна быть отпечатана через 2 интервала и пронумерована римскими цифрами. Название печатается над таблицей, пояснения - под таблицей. Обязательна обработка полученных результатов.

ИЛЛЮСТРАЦИИ. Рисунки присылаются в двух экземплярах. Рисунки должны быть нарисованы черной тушью (обычно 127-173 мм) и отскерокопированы; не допускается печатание букв на машинке или принтере. Подписи печатают через два интервала на отдельных листах, номера рисунков должны соответствовать порядку представления в тексте. В подписях к микрофотографиям указываются увеличения и метод окраски. Расположение рисунка отмечается на полях порядковым номером рисунка в квадратике.

Цветные материалы должны представляться в виде слайда или фотографии, черно-белые материалы представляют в виде черно-белого слайда или фотографии.