

ДЕРМАТОЛОГИЯ

3 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДИК ПСИХИЧЕСКОЙ САМОРЕГУЛЯЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОДЕРМИТА, ЭКЗЕМЫ И ПСОРИАЗА**
А.В. Сухарев, А.В. Бабкин
TO USE OF PSYCHICAL SELF-REGULATION METHODS IN COMPLEX THERAPY OF NEURODERMITIS, ECZEMA AND PSORIASIS
A.V. Sukharev, MD, PhD, A.V. Babkin, MD, PhD

5 **ОНИХОМИКОЗЫ: ПРИНЦИПЫ И ПРАКТИКА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**
А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев, В.И. Лысенко, М.О. Тарасова

8 **ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ**
В.В. Барбинов, В.В. Тарасов
A LONG-TERM OUTCOME OF SPECIFIC CHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES
V.V. Barbinov, V.V. Tarasov

12 **ВЛИЯНИЕ НОВОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО МЫЛА С ЛИПОСОМАМИ НА БАКТЕРИЦИДНОСТЬ И АУТОМИКРОФЛОРУ КОЖИ. ЧТО МОЖЕТ СТАТЬ АЛЬТЕРНАТИВОЙ ТРИКЛОЗАНУ?**
В.В. Барбинов, А.В. Самцов, А.В. Бабкин, В.Н. Атаманчук, Р.А. Грашин, Ю.В. Лизунов, П.П. Макаров
INFLUENCE OF A NEW ANTIBACTERIAL SOAP WITH LIPOSOMAS ON SKIN ANTIBACTERIAL ACTION AND AUTOMICROFLORA. WHAT WILL BE THE ALTERNATION TO TRICLOSAN?
V.V. Barbinov, A.V. Samtsov, A.V. Babkin, V.N. Atamanchuk, R.A. Grashin, U.V. Lizunov, P.P. Makarov

17 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА МИКРОТОКОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРИОРАЛЬНЫМ ДЕРМАТИТОМ**
А.В. Якубовский, О.В. Шокин, Е.В. Соколовский

20 **ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДИСМУТАЗЫ В ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЗДНЕЙ КОЖНОЙ ПОРФИРИИ, ВЫЗВАННОЙ У ЖИВОТНЫХ**
А.Ш. Николаева, А.В. Самцов, В.В. Барбинов, Р.А. Грашин
EFFICIENCY SUPEROXIDDISMUTAZA IN THERAPY EXPERIMENTAL LATE SKIN PORPHYRIA, CAUSED AT ANIMALS
A.Sh. Nikolaeva, MD, A.V. Samtsov, MD, PhD, V.V. Barbinov, MD, PhD, R.A. Grashin

23 **РОЗАМЕТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РОЗАЦЕА**
А.В. Самцов, А.В. Стаценко, В.Н. Плахов, Ю.Г. Горбунов, М.И. Юрчик

25 **СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ОРГАНИЗМА РАБОТНИКОВ ТЕПЛИЦ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С БИОПРЕПАРАТАМИ**
Я.Г. Петунова, С.И. Данилов, В.И. Свидовый
SENSIBILIZATION OF AN ORGANISM OF THE WORKERS OF HOTHOUSES CONTACTING TO BIOLOGICAL PREPARATIONS
Y.G. Petunova, S.I. Danilov, V.I. Svidovy

28 **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КРЕМА НИЗОРАЛ В ТЕРАПИИ ДЕРМАТОМИКОЗОВ**
А.В. Сухарев, А.В. Стаценко, В.Н. Плахов

ВЕНЕРОЛОГИЯ

30 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ АНАЛОГОВ ТРЕПОНЕМНЫХ АНТИГЕНОВ В ДИАГНОСТИКЕ РАННЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА**
В.Б. Сбойчаков, А.М. Иванов, И.Н. Теличко, В.Н. Вербов, Е.А. Голованова, В.Б. Климович, И.Ю. Крутецкая, Т.С. Смирнова, А.Н. Проценко, И.В. Литвиненко, А.Ю. Щербук, А.А. Готовчиков
THE USE OF ARTIFICIAL ANALOGUES OF TREPONEMA ANTIGENS FOR EARLY NEUROSYPHILIS DIAGNOSTICS
V. B. Sbochakov, A.M. Ivanov, I.N. Telichko, V.N. Verbov, V.B. Klimovich, E.A. Golovanova, I.J. Krutetskaja, T.S. Smirnova, A. N. Protsenko, I.V. Litvinenko, A.U. Scherbuk, A.A. Gotovchikov

ВЕНЕРОЛОГИЯ

- 35** **МЕТОДИКА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ
НЕЙРОСИФИЛИСОМ**
Г.Е. Труфанов, А.В. Самцов, А.Ю. Щербук, Т.С. Смирнова
- 37** **ПОКАЗАТЕЛИ ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО
ОТВЕТА ПРИ СИФИЛИСЕ**
Н.А. Тотолян, А.А. Готовчиков, И.Н. Теличко,
А.М. Иванов, О.В. Галкина, Т.С. Смирнова
INTRATHECAL HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN SYPHILIS
N.A. Totolian, A.A. Gotovchikov, I.N. Telitchko,
A.M. Ivanov, O.V. Galkina, T.S. Smirnova
- 40** **ПРОБЛЕМЫ “АНОМАЛЬНОГО ДЕТСТВА”
И ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ**
Н.В. Лузан
**PROBLEMS OF “ANOMALOUS CHILDHOOD”
AND SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS**
N.V. Luzan
- 44** **СЕКСУАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ОТНОШЕНИЕ К ИППП
СРЕДИ СТУДЕНТОК НОВОСИБИРСКА**
А.А. Хрянин, О.В. Решетников, Т.Р. Тэйнина, А.Д. Анпилогова, Д.И. Иванов
**SEXUAL BEHAVIOR AND ATTITUDES TOWARD STDS
AMONG FEMALE STUDENTS IN NOVOSIBIRSK**
A.A. Khryanin, MD, PhD, O.V. Reshetnikov, MD, DSc, T.R. Teinina, MD,
A.D. Anpilogova, MD, D.I. Ivanov, MD, MPH
- 47** **СЛУЧАИ РЕИНФЕКЦИИ
ПОСЛЕ РАННЕГО СКРЫТОГО СИФИЛИСА**
А.Б. Пирятинская, С.И. Данилов
REINFECTION FOLLOWING EARLY LATENS SYPHILIS
A.B. Piryatinskaya, S.I. Danilov
- 49** **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО
ХЛАМИДИОЗА У БОЛЬНЫХ ГЕРОИНОВОЙ НАРКОМАНИЕЙ**
А.С. Нестеров, Н.И. Потатуркина-Нестерова
- 52** **ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ НЕКОТОРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ ПРИ
УРОГЕНИТАЛЬНОМ
ХЛАМИДИОЗЕ У ЖЕНЩИН**
С.В. Ришук, В.Г. Кубась, Д.Ф. Костючек
**VALUATION OF SIGNIFICANCE SOME LABORATORY TESTS OF FEMALE
UROGENITAL CHLAMYDIOSIS**
S. V. Rischuk, MD, V.G. Kubas, MD, PhD, D.F. Kostiouchek, MD, PhD
- 56** **КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА
УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА У МУЖЧИН**
В.Г. Кубась, С.В. Ришук, Д.Ф. Костючек
**CLINICAL AND LABORATORY BASIS IN DIAGNOSTICS
OF MALE UROGENITAL CHLAMYDIOSIS**
V.G. Kubas, MD, PhD, S.V. Rischuk, MD, D.F. Kostiouchek, MD, PhD
- КОСМЕТОЛОГИЯ*
- 60** **ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЕ РУБЦЫ**
О.С. Озерская
HYPERTROPHIC SCARS
O.S. Ozerskaya
- 64** **ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ОБЛАСТИ
ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**
С.В. Ключарева, С.И. Данилов, С.В. Старцев, Г.В. Ключарев
USE OF LASER RADIATION IN AESTHETIC MEDICINE
S.V. Kluchareva, S.I. Danilov, S.V. Startsev, G.V. Klucharev
- 69** **МИКРОТОКОВАЯ ТЕРАПИЯ. ОБЗОР МЕТОДОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В
АППАРАТНОЙ КОСМЕТОЛОГИИ, ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ И
ФИЗИОТЕРАПИИ**
Т.А. Никитина
**MICROCURRENT ELECTRICAL THERAPY. REVIEW OF METHODS USED IN
APPARATES COSMETOLOGY, PLASTIC SURGERY
AND PHYSIOTHERAPY**
T.A. Nikitina

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДИК ПСИХИЧЕСКОЙ САМОРЕГУЛЯЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОДЕРМИТА, ЭКЗЕМЫ И ПСОРИАЗА

А.В. Сухарев, А.В. Бабкин

TO USE OF PSYCHICAL SELF-REGULATION METHODS IN COMPLEX THERAPY OF NEURODERMITIS, ECZEMA AND PSORIASIS

A.V. Sukharev, MD, PhD, A.V. Babkin, MD, PhD

SUMMARY: Psychological status was studied in order to improve the efficacy of the therapy of neurodermitis, eczema and psoriasis patients.

The efficacy and the advisability of psychical self-regulation and psychological examination was shown in complex therapy of neurodermitis, eczema and psoriasis.

Key words: psychical self-regulation, therapy, neurodermitis, eczema, psoriasis.

РЕЗЮМЕ: С целью повышения эффективности лечения больных нейродермитом, экземой, псориазом проводилось изучение их психологического статуса до и после применения методик психической саморегуляции. Показана эффективность и целесообразность включения в комплексную терапию нейродермита, экземы и псориаза психологического обследования, методик психической саморегуляции.

Ключевые слова: психическая саморегуляция, лечение, нейродермит, экзема, псориаз.

Значительная роль психоэмоциональных факторов в развитии многих кожных заболеваний в настоящее время не вызывает ни у кого сомнения.

По данным отечественных авторов психоэмоциональные расстройства у кожных больных составляют от 30% до 80%.^{2,3,4,5,7,8,9,11} Более 50% больных псориазом связывают развитие заболевания с сильным стрессом и выраженными негативными эмоциями, причем время возникновения заболевания от момента получения стресса у этих больных составляет не более 3 недель.^{2,3,4} Около 76% лиц, страдающих истинной экземой и 70% больных нейродермитом отмечают ведущую этиологическую роль психоэмоционального фактора в возникновении заболеваний, причем время между стрессорным воздействием и развитием клинических проявлений у этих больных составляет около 2 дней при экземе и секунды при нейродермите.^{2,4}

В свою очередь, переживания пациентов по поводу косметических дефектов, длительно существующего зуда формируют выраженные психические расстройства, тем самым замыкают патологический круг заболевания и обуславливают длительное, резистентное к терапии течение дерматозов.⁵

Однако существует большое количество дерматозов, связанных с выраженными психиатрическими, психоэмоциональными расстройствами, другими причинно-следственными связями.^{10,12,13} Учитывая весь спектр сочетания кожных поражений и психоэмоциональных расстройств, целесообразно их разделить на три основные группы.¹²

– Первичные кожные заболевания, обостряемые нервным стрессом.

– Первично психические заболевания, при которых кожные проявления являются вторичными и самостоятельно вызываются больными (дерматозойный бред, трихотилломания и др.).

– Первичные кожные поражения, вызывающие нарушения психики.

Данная классификация позволяет определить приоритеты в терапии, используя психо-

терапевтические и традиционные методы лечения кожной патологии. Традиционным способом коррекции психоэмоциональных расстройств во врачебной практике считаются транквилизаторы и антидепрессанты. Однако ни один из этих препаратов не является специфическим средством против симптомов стресса. Самым мощным средством в действительности является сознание человека, что определяет ведущую роль психотерапии в лечении нейродерматозов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами были использованы модификации методик психической саморегуляции (ПСР), разработанные В.Е.Саламатовым и др.,⁶ основанные на применении приемов эриксоновского гипноза и нейро-лингвистического программирования (НЛП).⁷ Для более полного понимания используемых методик целесообразно рассмотреть отдельные принципы и практические приемы (НЛП).

Психическая саморегуляция (ПСР) – это методики, в результате которых человек учится регулировать и контролировать собственные психические и физиологические процессы. Наиболее важными задачами ПСР являются: снижение эмоциональной напряженности, выраженных стрессовых реакций, а также обучение человека расслаблению и активации, в зависимости от того, чего он хочет достичь в той или иной ситуации.

Согласно разработанной методике психической саморегуляции, человек входит в особое состояние сознания (ОСС), в котором возрастает активность подсознательных процессов при сознательном покое. Особое состояние сознания характеризуется максимальной концентрацией на внутренних ощущениях, образах, диалогах. Не следует считать, что ОСС являются необычными. Такие состояния сознания довольно часто встречаются в повседневной жизни каждого человека. Это может быть, например, чтение интересной книги или же долгая монотонная поездка на автомобиле по знакомой дороге. В таких си-

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

А.В. Сухарев,
А.В. Бабкин

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

A.V. Sukharev, MD, PhD,
A.V. Babkin, MD, PhD

туациях человек смотрит сквозь предметы, не замечая их. Считается, что подобные состояния являются теми полезными состояниями, в которых происходят процессы психической саморегуляции. Наблюдаются изменения артериального давления, дыхания, меняется мышечный тонус, кровоснабжение различных органов. Эти изменения являются обратным отражением тех сдвигов, которые происходят в организме под действием стресса. И вполне естественно, что особые состояния сознания при концентрации внимания на внутренних приятных комфортных ощущениях, картинах могут приводить к активизации восстановительных процессов, к наиболее полному использованию резервов и положительных ресурсов человеческого организма.

Целью работы явилось определение терапевтического эффекта при применении методик ПСР у больных нейродермитом, псориазом и экземой. Параллельно исследовались дерматологический и психологический статус. Для оценки психологического статуса проводилось тестирование с использованием теста нервно-психической адаптации (НПА), шкалы Спилбергера-Ханина и теста субъективной оценки состояния (САН). После проведения ПСР тестирование повторялось, а также больными заполнялась анкета субъективной оценки, отражающая изменения в самочувствии, основных жалобах и внутренней картине болезни. Всего в исследовании участвовало 17 больных с нейродермитом, 15 больных с псориазом и 12 больных с экземой. Из них 24 мужчин в возрасте от 20 до 42 лет, 20 женщин в возрасте от 21 до 44 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До обследования у 70% всех больных отмечалось повышение ситуационной, у 30% личностной тревожности, у 80% плохое самочувствие, 40% больных предъявляли жалобы на зуд кожных покровов.

В результате статистической обработки полученных данных после проведения ПСР положительные изменения в дерматологическом статусе отмечено у 30% больных, улучшение самочувствия у 70% больных, снижение интенсивности или исчезновение основных жалоб (в том числе и зуда) у 20% больных. Основные изменения психологического статуса выражались в снижении ситуационной (у 70%) и личностной (у 30%) тревожности, 20 человек из 44 человек научились эффективно управлять своим психическим и физическим состоянием. Было отмечено сокращение на 10% койко-дней у больных, которым проводились методики ПСР, по сравнению с группой получающих только традиционную терапию. Таким образом, основными результатами применения ПСР явились: снижение эмоциональной напряженности, выраженных стрессовых реакций, нормализация психо-соматических процессов, снижение мышечного напряжения, чувства тревоги, тягостного ожидания, страха, улучшение настроения, развитие уверенности в себе, повышение устойчивости к воздействию неблагоприятных факторов различной природы (физических, химических, психоэмоциональных), уменьшение чувства усталости и утомления, нормализация сна, оптимизация умственной и физической работоспособности, более быстрый регресс кожных высыпаний.

ВЫВОДЫ

Материалы наших исследований подтверждают высокую роль психоэмоциональных факторов в поддержании кожных заболеваний и необходимость проведения больным с нейродермитом, экземой, псориазом психологического обследования.

Учитывая многообразие психологических факторов в возникновении и поддержании дерматозов, мы считаем целесообразным определить показания к назначению консультаций психотерапевта и возможности дерматолога в коррекции психического состояния у больных нейродермитом, экземой, псориазом.

Показаниями к консультации больных дерматологического профиля психотерапевтом:

- Обнаружение выраженных психологических изменений у дерматологических больных в результате психологического обследования.

- Возникновение кожного заболевания после сильной стрессовой ситуации.

- Нейродерматозы, не поддающиеся традиционной терапии.

- Длительное течение дерматоза с выраженными психоэмоциональными изменениями личности.

Показания к применению методик психической саморегуляции:

- Выраженный косметический дефект.

- Длительный зуд кожи.

- Длительное течение дерматоза.

- Невыраженные психоэмоциональные изменения при психологическом обследовании.

- Желание пациента научиться саморегуляции своего психического состояния.

Таким образом, врач дерматолог, обучившись методикам саморегуляции, расширяет свои возможности в оказании помощи больным нейродермитом, экземой, псориазом. Учитывая простоту проведения и самообучаемость методик психологической саморегуляции, считаем возможным использование их в повседневной деятельности дерматолога.

- 1 Бэндлер Р, Гриндер Д. Рефрейминг. Воронеж: НПО «МОДЕК», 1995: 63.
- 2 Горохова ВН. Нервно-психические нарушения у больных экземой, нейродермитом, псориазом и особенностями их психотерапии. Автореф. дис. ... канд мед наук Курск, 1974, 7.
- 3 Довжанский СИ, Утц СР. Псориаз, или псориазная болезнь. Саратов: Саратов ул-т 1992; 1: 84.
- 4 Иванов ОЛ, Львов АН, Остришко ВВ, Новоселов ВС, Колесников ДБ. Психодерматология: история, проблемы, перспективы. *Рос журн кож и вен бол* 1999; 1: 28-38.
- 5 Кошеченко ЮН. Психосоматические дерматозы в косметологической практике. Особенности клиники, патогенеза, лечения, профилактики и реабилитации. *Рос журн кож и вен бол* 1999; 6: 60-65.
- 6 Саламатов ВЕ. Применение методик саморегуляции при коррекции психического состояния военнослужащих в боевых условиях. Дисс ... канд мед наук. Санкт-Петербург, 1997, 193.
- 7 Скрипкин ЮК. Нейродерматозы (Вопросы этиологии, патогенеза и терапии). Автореф дис ... доктор мед наук Москва, 1964, 32.
- 8 Тополянский ВД, Струковская МВ. Психосоматические расстройства. Москва: Медицина, 1986: 261.
- 9 Трофимова ИБ, Трубецкая ЕА, Трубецкой ВФ. Психотерапия в комплексном лечении больных атопическим дерматитом и экземой. *Рос журн кож и вен бол* 2001; 3: 23-24.
- 10 Consoli SG. Treatment of delusional parasitosis by dermatologists (with reference to three cases). *JEADV* 2001; 15(2): 25.
- 11 Gieler U. Psychosomatic dermatology: why the dermatologists should know about it? *JEADV* 2001; 15(2): 25.
- 12 Koo YM, Do JH, Chai Sue Lee. Psychodermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(5): 848-853.
- 13 Stein DJ, Hollander E. Dermatology and conditions related to obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 237-242.

ОНИХОМИКОЗЫ: ПРИНЦИПЫ И ПРАКТИКА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев, В.И. Лысенко, М.О. Тарасова

Комбинированная терапия онихомикозов заключается в сочетании методов местной терапии с лечением системными противогрибковыми препаратами. Цели применения комбинированной терапии могут быть различными. Чаще всего местное лечение сочетают с системным чтобы сократить дозировки и сроки назначения системного препарата, тем самым сокращая и риск побочных эффектов. Кроме того, местные препараты можно использовать для противорецидивной профилактики после лечения системным препаратом. Наконец, назначение местного препарата может расширять этиологические показания к применению системного препарата более узкого спектра действия.

Само понятие «комбинированная терапия онихомикоза» воспринимается по-разному. Одни вслед за А. Polak-Wyss⁶ и другими зарубежными авторами подразумевают под этим сочетание местных и системных препаратов, вообще разных антимикотиков, как в комбинированной терапии глубоких микозов.⁴ Мы понимаем комбинированную терапию как сочетание системной противогрибковой терапии с любыми приемами местной терапии онихомикозов (местные антимикотики и антисептики, кератолитики, удаление ногтя).

Мы выделяем две разновидности комбинированной противогрибковой терапии: параллельную и последовательную. При параллельной комбинированной терапии оба препарата, и системный, и местный, назначаются одновременно. Продолжительность лечения ими может быть одинаковой или различной. В последнем случае системный препарат дают на ограниченное время, а местный назначают и после его отмены. Большинство изученных комбинированных схем (табл. 1) относятся именно к параллельной терапии.

Эффективность комбинированной терапии, сообщенная разными авторами, оказывалась более высокой, чем монотерапия системными или местными препаратами, входившими в изучаемую комбинацию. Внедрение методик комбинированного лечения возродило к жизни гризеофульвин и кетоконазол, которые с появлением современных препаратов были исключены из списка средств выбора при онихомикозах. Несмотря на то, что использование указанных препаратов в наши дни резко сократилось, их сочетание с готовыми или экстенпоральными местными формами антимикотиков или антисептиков может стать выходом для той части пациентов, которой недоступны современные средства. Комбинированные схемы позволяют на 6–8 мес. сократить срок лечения гризеофульвином и кетоконазолом.

Комбинированная терапия позволит повысить эффективность и ряда генериков современных системных противогрибковых средств, использование которых при онихомикозе было изучено недостаточно.

Следующим преимуществом является сокращение сроков лечения при сохранении его эффективности. Это делает системную терапию онихомикозов более безопасной и удобной. Назначение местных препаратов во время и после назначения системных средств по-

зволяет, во-первых, сократить продолжительность любых схем, а во-вторых, повысить эффективность укороченных и прерывистых схем.

Возможность сокращения продолжительности терапии современными системными антимикотиками за счет их комбинации с местными средствами изучена недостаточно. Так, при использовании тербинафина это не удалось (Baran et al., 2000).⁴ На основании собственного опыта мы можем заключить, что этот эффект может быть достигнут только при поражении относительно быстро растущих ногтей. В прочих случаях эффективной может оказаться интермиттирующая терапия (например, использование тербинафина 7, 10 или 14-дневными циклами с промежутками аналогичной продолжительности). В связи с исключительно долгим сохранением итраконазола в ногтях мы не считаем целесообразным использование данного препарата в схемах параллельной комбинированной терапии. Широкий спектр действия и особенности фармакокинетики обуславливают высокую эффективность итраконазола уже при монотерапии.

Последовательная комбинированная терапия онихомикоза заключается в том, что местный препарат назначается не одновременно с системным средством, а после него, так что процесс является двухфазным. Преимущество последовательной комбинированной терапии представляется нам очевидным, поскольку отпадает необходимость в назначении местного препарата в начале лечения, в фазу системной терапии. Принцип последовательной комбинированной терапии – сохранение эффекта системных препаратов после их отмены и до отрастания здоровой ногтевой пластинки за счет назначения местных средств. Однако в этом случае возникает вопрос: когда следует начинать местную терапию? Неясным и в данном случае, и при параллельной комбинированной терапии, остается срок, в течение которого следует назначать местный антимикотик.

С внедрением индекса КИОТОС⁷ как средства для принятия терапевтического решения при онихомикозе стало возможным рассчитывать последовательные комбинации системных и местных препаратов. Сначала с помощью КИОТОС врач определяет необходимый принцип лечения. Если требуется комбинированная противогрибковая терапия (КИОТОС от 12 до 20), назначают системный противогрибковый препарат по стандартной схеме, например 3 цикла пульс-терапии или 3 мес. укороченной схемы с тербинафином. Через 9–12 мес., в зависимости от значения КИОТОС, т.е. скорости роста ногтя, врач снова оценивает состояние ногтей. Если наступает клиническое улучшение и сохраняющиеся изменения соответствуют КИОТОС не более 6, то назначают местную терапию до отрастания здоровой ногтевой пластинки.

Особое преимущество последовательной комбинированной терапии проявляется при поражении многих ногтевых пластинок, включая медленно растущие (например, на больших пальцах). В данном случае системной терапии в стандартной схеме доста-

Таблица 1 Исследования комбинированной этиотропной терапии онихомикоза

Авторы, год	Системный препарат, доза, схема назначения	Местный препарат, доза, схема назначения
Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В., 1998 ¹⁰	Флуконазол («дифлюкан»), 150 мг/сут, 1 раз в неделю в течение 3 мес.	Аморолфин 5% («лоцерил») 1 раз в неделю, в течение 6 мес.
Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю., 1998 ³	Тербинафин («ламинил»), 250 мг/сут, 10-дневной с последующим 10-дневным интервалом, в течение 3 мес.	Аморолфин 5% («лоцерил») 1 раз в неделю, в течение 4–5 мес.
Сергеев Ю.В., Владимиров В.В., 1996 ⁸	Тербинафин («ламинил») 250 мг/сут, 10-дневной с последующим 10-дневным интервалом, в течение 10 недель (3 мес.) .	Циклопирокс 8% («батрафен») 1 раз в неделю, в течение 3–5 мес.
Baran et al., 2000 ⁴	Тербинафин («ламинил»), 250 мг/сут, ежедневно в течение 1,5 или 3 мес.	Аморолфин 5% («лоцерил») 1 раз в неделю, в течение 15 мес.

точно для быстро растущих ногтей. На ногти больших пальцев, по достижении соответствующих значений КИОТОС, дополнительно назначают местные прогивогрибковые средства. Например: у больного поражены ногти всех пальцев стоп. КИОТОС для больших пальцев стоп соответствует 18 (нужна комбинированная терапия), а для остальных – 12 (достаточно системной монотерапии). Назначают системный препарат. Через 12 мес. на ногти больших пальцев назначают местную терапию до отрастания здоровой ногтевой пластины.

Нами была показана эффективность (лечение в 19 из 23 случаев, т.е. 82% при КИОТОС 10–16) так называемой комбинированной пульс-терапии: назначения флуконазола по 150 мг 1 раз в нед, а после его отмены – лака «лоцерил». ⁷ Таким образом удастся избежать излишнего назначения местного препарата в начале лечения.

Таблица 2 Показания к комбинированной терапии

Категория	Факторы
Объективные клинические характеристики онихомикоза	Значения КИОТОС от 16 и выше
Течение заболевания	Поражение отдельных медленно растущих ногтей Безуспешная или недостаточно эффективная монотерапия системными или местными препаратами
Сопутствующие заболевания	Любые состояния, вынуждающие отменить системную терапию в дальнейшем
Особенности пациента	Возраст старше 50 лет Медленно растущие ногти
Субъективные характеристики	Несогласие пациента на длительную местную или системную терапию Социально-экономические особенности, делающие невозможной полноценную системную или местную монотерапию

Общее преимущество и параллельной, и последовательной комбинированной терапии заключается в снижении вероятности рецидива. При назначении местного препарата на срок до отрастания здоровой ногтевой пластины удается прикрыть тот период, когда концентрация системного антимикотика ниже необходимой, а в ногте еще сохраняются элементы гриба.

В практике отечественных дерматологов очень часто удаление пораженных структур ногтя с помощью кератинолитических пластырей и чисток ногтевого ложа производится в дополнение к назначению системных препаратов. С одной стороны, это обусловлено традицией, поскольку раньше, при наличии относительно малоэффективных системных антимикотиков без удаления ногтевой пластины обойтись было нельзя. С другой сторо-

ны, значительную часть случаев в настоящее время составляют именно пожилые пациенты с длительно существующим онихомикозом, обусловленным *T.rubrum*, и, как правило – с более или менее выраженным гиперкератозом. Для таких пациентов назначение системных препаратов продолжительностью, превышающей стандартную схему, является нежелательным как в силу сопутствующих заболеваний и фоновых состояний, так и по причине невысокой комплаентности и социально-экономических особенностей. Кроме того, выраженный гиперкератоз зачастую обесценивает системную терапию у любых пациентов, даже при продолжительном назначении системных препаратов и сочетании их с местными антимикотиками. В аморфной толще роговых масс, расположенных между пластинкой и ложем ногтя, в полостях и расщелинах сохраняются скопления грибов, зачастую недостижимые для системных антимикотиков. В системе КИОТОС абсолютными показаниями к удалению пораженных частей ногтя являются значения выше 20 (табл. 2).

В этих случаях целесообразно сочетание кератолитической терапии или удаления ногтя с коротким курсом системной терапии. Назначение стандартных схем в дополнение к удалению ногтевых пластин с помощью кератолитического пластыря и чисток ногтевого ложа оправдано лишь в тех случаях, когда поражено много ногтей, а удаляют ногтевые пластины лишь одного или нескольких: наиболее измененных или медленно растущих.

В прочих случаях достаточно назначения короткого курса системного антимикотика, например 1 цикла пульс-терапии итраконазолом (400 мг/сут в течение 1 нед). Тем самым ликвидируется источник возбудителя на коже, в том числе на участках, окружающих ноготь. Поскольку источник возбудителя в ногте – ногтевая пластинка и кератотические массы под ней удаляются, длительная системная терапия для данного ногтя не нужна.

В настоящее время нами изучается эффективность комбинированной терапии онихомикозов с назначением итраконазола (до 3 циклов пульс-терапии) в сочетании с частичным кератолитическим удалением пораженных фрагментов ногтя. Из 118 больных с КИОТОС 20–25, включенных в исследование, 13 закончили курс лечения (5 мужчин и 8 женщин, средний КИОТОС=23,07). Клиническое излечение было достигнуто у всех больных.

Если комбинация с местными антимикотиками позволяет предотвратить рецидив инфекции, т.е. ее возобновление за счет выживших в ногте грибов, то сочетание системной терапии с удалением ногтевых пластин, проводится также и чтобы избежать реинфекции – проникновения возбудителя из других ногтей или окружающей кожи. Хирургическое

Таблица 3 Преимущества разных видов комбинированной терапии

Вид терапии	Принцип действия	Преимущества
Параллельная комбинированная	Синергизм противогрибкового действия Одновременное поступление антимикотика из разных частей ногтя	Повышает эффективность лечения при сохранении его продолжительности Позволяет создать интервалы при использовании системного препарата Позволяет предотвратить рецидивы
Последовательная комбинированная	Чередование антимикотиков в ногте Создание и поддержание противогрибкового эффекта после отмены системной терапии	Дает сократить сроки применения как системного, так и местного препаратов Позволяет предотвратить рецидивы
Комбинированная с удалением пораженных структур ногтя	Удаление очага инфекции Удаление источника реинфекции или поддержание противогрибкового эффекта до отрастания здоровой ногтевой пластины взамен удаленной	Дает сократить сроки системной терапии Устраняет причину (субстрат) рецидива Позволяет предотвратить реинфекцию

удаление ногтевых пластин, на наш взгляд, имеет немного преимуществ перед кератолитиками как средство для удаления полостей, содержащих скопления гриба.

После удаления ногтевых пластин возможно лечение и только местными противогрибковыми средствами, до отрастания здорового ногтя, однако вероятность реинфекции в данном случае выше, чем при сочетании с системной терапией. Возможна также сочетанная с удалением ногтевой пластины параллельная или последовательная комбинированная этиотропная терапия.

Под нашим наблюдением находилось 16 мужчин и 9 женщин с микозом стоп и онихомикозом, обусловленным *Trichophyton spp.*, с диапазоном КИОТОС 13–25 (среднее 20,76). В начале курса терапии всем больным было проведено оперативное удаление пораженной ногтевой пластины под местной анестезией. Затем назначали тербинафин, в таблетках по 250 мг/сут в течение 6–8 нед. Все пациенты наблюдались в течение 18 мес. от начала лечения. В течение первого контрольного визита на 4 нед. от начала лечения элементы гриба были выявлены при микроскопии соскобов у 5 больных. При втором контрольном исследовании спустя 2 мес. от начала лечения и при последующих визитах грибковые элементы не обнаруживались. За время наблюдения был отмечен рост неизменных ногтевых пластин у всех пациентов. При этом у части пациентов потребовались чистки гиперкератотических масс ногтевого ложа с использованием мочевиного пластыря. Побочных эффектов в течение указанного срока не отмечалось. У всех больных клинико-микологическое излечение сохранялось до 12 мес.

Таким образом, сочетание как химического (кератолитического), так и оперативного удаления ногтевых пластин со стандартным или укороченным курсом системной терапии является эффективным и безопасным подходом в лечении тяжелых форм онихомикоза при КИОТОС более 20.

Преимущества различных видов комбинированной терапии приведены в табл. 3.

Еще одно основание для проведения комбинированной терапии – добавление к системным противогрибковым препаратам местных многокомпонентных средств, обладающих кератолитическим, противовоспалительным или противомикробным свойством. Наз-

начение многокомпонентных местных средств зависит от особенностей клинической картины онихомикоза.

Несмотря на объективные достоинства сочетания системной или местной противогрибковой терапии с удалением ногтевых пластин, многие пациенты отказываются не только от операции по удалению ногтей, но и от относительно мягкой кератолитической терапии, что связано с необходимостью частых визитов в медицинский центр, дополнительными расходами, затруднениями с ношением обуви, временным выпадением функции ногтя.

Для таких лиц, составляющих, по нашим наблюдениям, значительную долю среди современных больных онихомикозом, средством выбора является системная терапия по наиболее удобному и приемлемому для них схемам, в частности – пульс-терапия итраконазолом. Широкий спектр действия и выраженное сродство к кератину данного препарата практически исключает необходимость его сочетания с местными антимикотиками. Тем не менее, при выраженном гиперкератозе, обуславливающем крайние значения КИОТОС, мы считаем целесообразным сочетание даже такого высокоэффективного препарата со средствами местной кератолитической терапии. При этом необходимо убедить пациента соблюдать схему лечения.

- 1 Сергеев АЮ. Индекс для клинической оценки онихомикоза и расчета продолжительности терапии системными антимикотиками. М. 1999.
- 2 Сергеев АЮ. Грибковые заболевания ногтей. М.: Медицина для всех – Национальная академия микологии. 2001: 164 с.
- 3 Сергеев ЮВ, Сергеев АЮ. Онихомикозы: грибковые инфекции ногтей. М.: Гэотар. 1998: 150 с.
- 4 Baran R, Feuilhade M, Darty A, Goettmann S, Pietrini P, et al. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. *Br J Dermatol* 2000; **142**(6):1177-1183.
- 5 Gupta AK, Lynde CW, Konnikov N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; **44**(3): 485-491.
- 6 Polak - Wyss A. Mechanism of action of antifungals and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol* 1995; **4**(1): 11-16.
- 7 Сергеев АЮ. Pulsed combination therapy: the new option for onychomycosis. *Mycoses* 2001; **6**: 100.
- 8 Сергеев ЮВ, Владимиров ВВ, Батрафен (циклопрокс) 8% nail lacquer in treatment of different forms of onychomycosis. *Abstracts of the V congress of EADV*. Lisbon 1996: 141.
- 9 Сергеев ЮВ, Сергеев АЮ. Itraconazole in treatment of different forms of onychomycosis. *Austr J Dermatol* 1997; **2**: 100.
- 10 Сергеев ЮВ, Сергеев АЮ. Combined treatment of onychomycosis with fluconazole and amorolfine nail lacquer. *Abstracts of 4-th congress of the European confederation of medical mycology* (Glasgow) 1998: 58.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ

В.В. Барбинов, В.В. Тарасов

A LONG-TERM OUTCOME OF SPECIFIC CHEMOTHERAPY OF PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES

V.V. Barbinov, V.V. Tarasov

SUMMARY: *The influence of specific chemotherapy on course and outcome of mycosis fungoides hasn't been properly studied yet.*

We made a prospective statistical analysis to study the influence of chemotherapy on survival of patients with mycosis fungoides. By a one-short Kaplan-Meier technique we studied the survival of 31 patients in 2 groups (18 patients received chemotherapy and 13 patients not received it). As a result we revealed the reduction of survival level, the mortality increase level from mycosis fungoides patients received chemotherapy.

Our data suggest that we may comment with certainty the influence of chemotherapy on survival of patients with mycosis fungoides.

Key words: mycosis fungoids, survival analysis, chemotherapy.

РЕЗЮМЕ: *Влияние специфической химиотерапии на течение и исход лимфомы кожи в настоящий момент недостаточно изучено.*

С целью изучения влияния цитостатической терапии на выживаемость больных грибовидным микозом (ГМ) нами было проведено проспективное статистическое исследование. С помощью моментного метода Каплана–Мейера изучалась выживаемость 31 пациента в двух группах – 18 человек, получавших цитостатическую терапию и 13, не получавших. В результате выявлено снижение уровня выживаемости, повышение летальности от ГМ в группе получавших цитостатики. Полученные результаты позволяют с определенной долей уверенности комментировать влияние цитостатической терапии на выживаемость больных ГМ.

Ключевые слова: грибовидный микоз, цитостатики, анализ выживаемости.

ВВЕДЕНИЕ

Грибовидный микоз (ГМ) – это злокачественное лимфопротеративное заболевание кожи, представляющее собой наиболее часто встречающийся тип Т-клеточной лимфомы кожи.

Термин «грибовидный микоз» впервые был введен Алибером, описавшим в 1832 году заболевание, ныне именуемое классической формой ГМ Алибера–Базена, и, относящееся согласно классификации лимфом кожи И.М.Разнатовского 1987 года^{2,3} к Т-клеточным лимфомам кожи низкой степени злокачественности, сопровождающееся полиморфно-клеточной тканевой реакцией на пролиферацию опухолевых клеток. В соответствии с пересмотренной Европейско-Американской классификацией лимфом 1994 года (REAL) и классификацией лимфоидных неоплазий ВОЗ (1999г.), разработанных Международной группой изучения лимфом (ILSG)^{1,7,8} под термином ГМ объединены все Т-клеточные лимфомы кожи из периферических (зрелых) клеток, что проявляется пролиферацией первично в коже малых церебриформных лимфоцитов, обладающих тропностью к эпидермису.

Характерной для ГМ является чрезвычайно гетерогенность клинических вариантов. Ранними кожными проявлениями при ГМ могут быть пятна, бляшки, опухоли, эритродермия. При этом возможно наличие у одного пациента нескольких вышеуказанных типов поражения кожи одновременно, или, что более характерно, смена одних высыпаний другими по мере прогрессирования заболе-

вания.⁹ Наряду с выделением клинических вариантов при ГМ по общим принципам онкологии оценивают распространенность неоплазии в органах и тканях и клиническую стадию опухолевого процесса^{5,9} (табл. 1).

В лечении больных лимфоцитарными лимфомами кожи в настоящее время используется много методов, в основе которых лежат разные механизмы воздействия на организм человека и опухолевую ткань. Принципиально, все методы лечения ГМ могут быть разделены на:

- 1) иммуносупрессивную терапию (цитостатики, глюкокортикостероиды);
- 2) стимулирующую и общеукрепляющую терапию (витамины и микроэлементы, биогенные стимуляторы, иммуностимуляторы);
- 3) локальное воздействие на опухолевую ткань (наружное применение кортикостероидов и цитостатиков, лучевая терапия, хирургическое лечение).^{3,4,5,9}

Одной из сложных задач в лечении больных злокачественными лимфопротеративными заболеваниями кожи является решение вопроса о целесообразности применения специфической химиотерапии. Растущие в настоящее время требования к доказательству эффективности лечения заболевания предписывают, в качестве аргументов «за» и «против», при подборе конкретного метода терапии использовать не только данные об его эффективности в достижении ремиссии («показатель процесса»), но и о влиянии терапии на выживаемость пациентов («показатель результата»).⁶ Чрезвычайно высокая токсич-

Кафедра кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург
В.В. Барбинов,
В.В. Тарасов

Department of Dermatovenereology of the Medical Military Academy, St. Petersburg I.V. Barbinov,
V.V. Tarasov

Таблица 1 Распространенность и клиническая стадия опухолевого процесса при грибовидном микозе

TNMB – классификация	Описание
<i>T (опухоль)</i>	
T1	Ограниченные пятна и бляшки (< 10% общей поверхности кожи)
T2	Распространенные пятна и бляшки (> 10% общей поверхности кожи)
T3	Опухоли
T4	Генерализованная эритродермия
<i>N (лимфатические узлы)</i>	
N0	Лимфатические узлы клинически не вовлечены
N1	Лимфатические узлы увеличены, гистологически не вовлечены (реактивный и дерматопатический лимфаденит)
N2	Лимфатические узлы клинически не вовлечены, гистологически вовлечены
N3	Лимфатические узлы увеличены и гистологически вовлечены
<i>M (внутренние органы)</i>	
M0	Внутренние органы не вовлечены
M1	Внутренние органы вовлечены
<i>B (кровь)</i>	
B0	Атипичные (Сезари) клетки не циркулируют в крови (<5% общих лимфоцитов)
B1	Атипичные (Сезари) клетки циркулируют в крови (>5% общих лимфоцитов)
<i>Клиническая стадия</i>	<i>Распространенность</i>
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1-2 N1 M0
IIB	T3 N0-1 M0
IIIA	T4 N0 M0
IIIB	T4 N1 M0
IVA	T1-4 N2-3 M0
IVB	T1-4 N0-3 M1

ность цитостатической терапии с одной стороны и, преимущественно относительно доброкачественное, длительное течение ГМ даже без лечения с другой, определяют важность решения этой задачи на данном этапе изучения лимфом кожи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью изучения влияния цитостатической терапии на выживаемость больных ГМ нами было проведено проспективное статистическое исследование отдаленных результатов лечения при помощи анализа выживаемости методом Каплана-Мейера.^{6,9}

В группу для исследования был включен 31 пациент (13 женщин, 18 мужчин). Все больные имели полностью прослеженный анамнез, гистологически подтвержденный диагноз и наблюдались в клинике кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии в период с 1965 по 2000 годы. Дебют заболевания у пациентов происходил в период с 1943 по 1989 годы. Обязательным условием для включения в группу было начало заболевания с ограниченных пятен и бляшек, что соответствует IA стадии ГМ (T1N0M0). В процессе наблюдения за группой клинические проявления изменялись, и на момент окончания исследования распределение пациентов по клиническим формам было следующим:

- пятнисто-бляшечная – 10;
- классическая (Алибера-Базена) – 5;
- пойкилодермическая – 7;
- эритродермическая – 8;
- синдром Сезари – 1.

Представленная выборка была разделена на 2 группы. Принцип, лежащий в основе разделения – факт применения цитостатиков у каждого конкретного больного.

I группа – 18 пациентов, получавших от 1 до 8 курсов специфической химиотерапии (преимущественно проспидином). Из них 10 применяли также глюкокортикоиды наружно и внутрь и 3 – рентгенотерапию. Средний возраст больных в группе на момент начала исследования составил 39,9 лет.

II группа – 13 пациентов, никогда не получавших цитостатики, у которых применялись различные комбинации витаминотерапии, гормонотерапии и лучевой терапии. Средний возраст в группе составил 41,7 лет.

В ходе изучения анамнеза было установлено, что в обеих группах лечение начиналось на одной и той же клинической стадии – ограниченных пятен и бляшек (T1N0M0). При этом активность процесса и степень дифференцировки опухолевых клеток у пациентов в группе I и в группе II были приблизительно одинаковы.

Оценка выживаемости в указанных группах производилась четырьмя различными методами:

1) оценка выживаемости в %, вычисленная с помощью моментного метода Каплана-Мейера – графически отображается с помощью «кривых выживаемости». Для математического подтверждения различия между двумя кривыми вводится показатель отношения смертности - Ψ («пси»),⁶ позволяющий утверждать, что две кривые выживаемости отличны друг от друга; $\Psi = \ln S_2(\infty) / \ln S_1(\infty)$, где $S_1(\infty)$ и $S_2(\infty)$ – выживаемость в первой и второй группах к концу наблюдения;

2) построение медианы выживаемости – обобщенного показателя, измеряющегося в единицах времени и отражающего время, до которого доживает ровно половина выборки;

3) оценка 5- и 10-летней выживаемости в группах с момента начала наблюдения;

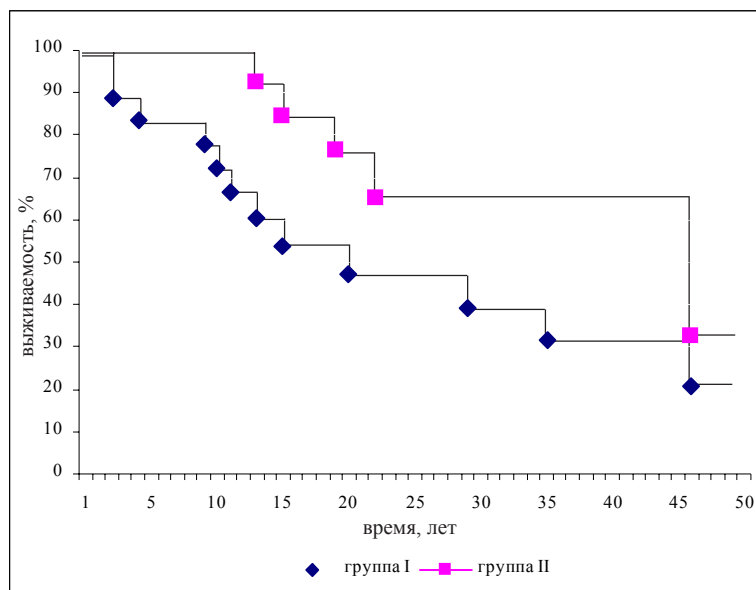
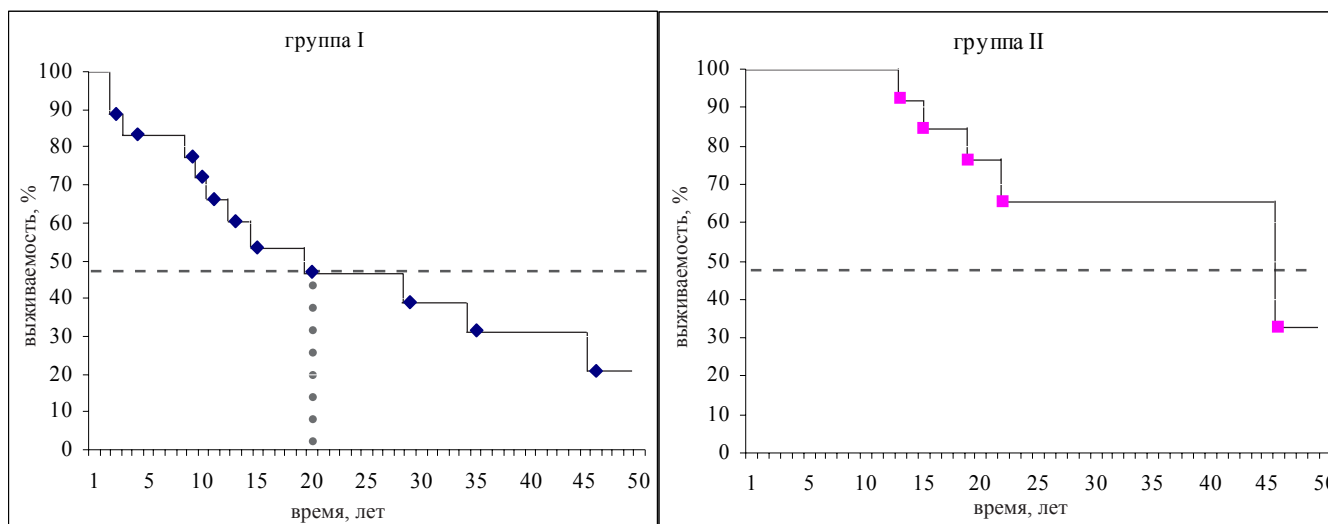
4) оценка летальности в группах от грибовидного микоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Выживаемость пациентов с момента начала заболевания в группе II выше, чем в группе I (рис. 1). $\Psi < 1$, что подтверждает выявленное различие выживаемости в двух группах.

2. Медиана выживаемости в группе I составила 20 лет, в группе II определить медиану выживаемости было невозможно, так как за время наблюдения за группой умерло менее половины наблюдаемых (рис. 2).

Рис. 1. Выживаемость больных ГМ с момента появления первых клинических проявлений

Рис. 2. Медиана выживаемости.
В группе I медиана выживаемости составила 20 лет.
В группе II медиана выживаемости не определяется (умерло менее 50% наблюдаемых).

3. 5-, 10-летняя выживаемость в группе I составила:

– 5 лет – $83,3 \pm 17,5\%$;

– 10 лет – $72,1 \pm 20,6\%$.

В группе II и 5-, и 10-летняя выживаемость составила 100%.

4. За время наблюдения в группе I от ГМ умерло 7 человек. В группе II от ГМ не умер ни один пациент. Таким образом летальность от ГМ с поправкой Йетса составила:

– в группе I – 38,8%;

– в группе II – 3,8%.

Различия статистически значимы ($P < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ выживаемости – особый вид статистических исследований. Его особенности – длительный срок наблюдения пациентов (от начала болезни до смерти), включение новых больных в исследование на всем его протяжении, необходимость закончить эксперимент до наступления исхода (смерти) у всех наблюдаемых, форс-мажорные обстоятель-

ва обуславливают основную сложность подобных исследований – проблему выбывания пациентов в ходе наблюдения. При этом истинная продолжительность болезни выживших к концу исследования остается неизвестной. Очевидно, что к анализу выживаемости неприменимы обычные способы оценки различий, рассчитанные на наличие полных данных. Поэтому в приведенной работе нами использовался специальный статистический метод, позволяющий получать достоверные результаты несмотря на неизбежное частичное выбывание наблюдаемых – моментный метод Каплана-Мейера.

При подборе больных для исследования основной задачей было создать однородную, статистически корректную выборку. Для этого необходимо ответить на вопрос – что такое грибовидный микоз? Как нами было отмечено, в соответствии с основными современными классификационными системами ГМ – это эпидермотропная лимфома кожи из малых церебриформных лимфоцитов.

Именно это положение принято нами за основу при выработке методики сбора и обработки полученных данных. Как следствие, особенностью исследования было объединение в общую группу больных с разными клиническими формами ГМ. В то же время у всех наблюдаемых заболевание начиналось с ограниченных пятен и бляшек (IA стадия, T1N0M0B0). Однородность выборки при этом достигалась принятием за точку отсчета выживаемости именно этого этапа. Разделение в ходе исследования пациентов на клинически разные подгруппы рассматривается нами как индивидуальная особенность опухолевой прогрессии, обусловленная комплексом сопутствующих факторов – состоянием сопротивляемости макроорганизма пролиферации опухолевых клеток, проводимым лечением и др. и, следовательно, не нарушает нозологической однородности группы. Опыт исследования выживаемости больных ГМ Kim и соавт.⁹ оправдывает подобный унитарный подход к формированию выборки.

Разделение больных на две группы осуществлялось на основании только одного фактора – факта применения цитостатической терапии, без учета других условий, чем обеспечивалось выполнение еще одного обязательного условия – случайности выборки. Первичность же повышения активности процесса по отношению к назначению цитостатиков, а так же более выраженное снижение дифференцировки опухолевых клеток в группе I на момент начала лечения выявлены не были.

Результаты нашего исследования, проведенного четырьмя различными методами, отражающими разные стороны одного и того же процесса, позволяют сделать вывод о том, что цитостатическая терапия отрицательно влияет на продолжительность жизни больных грибовидным микозом.

С учетом вышеизложенного полученные результаты могут рассматриваться, как выявление отчетливой закономерности во влиянии проводимых методов лечения на выживаемость пациентов и должны послужить достаточным базисом для дальнейшего расширения исследования той же направленности.

- 1 Новик АА. Классификация злокачественных лимфом (рекомендации ВОЗ). СПб.: ЭЛБИ, 2000: 126.
- 2 Разнатовский ИМ. Диагностика лимфопролиферативных заболеваний в госпитале. Ленинград: ВМедА, 1984: 32.
- 3 Разнатовский ИМ, Ястребов ВВ. Лимфомы кожи. СПб.: СПбГМУ им. И.П. Павлова, 1997: 56.
- 4 Burg G, Haffner A, Boni R, Dommann S, Dummer R. New perspectives in experimental and clinical research for cutaneous T cell lymphomas. *Recent Results in Cancer Research* 1995; **139**: 225-237.
- 5 Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 1996; **88**: 2385-2409.
- 6 Glanz SA. Primer of biostatistics. Mc GRAW-HILL, Inc, NY, 1994.
- 7 Harris NL, Jaffe ES, 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.
- 8 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting – Airlie house, Virginia, november 1997. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 3835-3849.
- 9 Kim TH, Jensen RA, Watanabe GL, Varghese A, Hoppe RT. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1996; **132**: 1309-1313.

ВЛИЯНИЕ НОВОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО МЫЛА С ЛИПОСОМАМИ НА БАКТЕРИЦИДНОСТЬ И АУТОМИКРОФЛОРУ КОЖИ. ЧТО МОЖЕТ СТАТЬ АЛЬТЕРНАТИВОЙ ТРИКЛОЗАНУ?

В.В. Барбинов, А.В. Самцов, А.В. Бабкин, В.Н. Атаманчук, Р.А. Грашин,
Ю.В. Лизунов, П.П. Макаров

INFLUENCE OF A NEW ANTIBACTERIAL SOAP WITH LIPOSOMAS ON SKIN ANTIBACTERIAL ACTION AND AUTOMICROFLORA. WHAT WILL BE THE ALTERNATION TO TRICLOSAN?

V.V. Barbinov, A.V. Samtsov, A.V. Babkin, V.N. Atamanchuk, R.A. Grashin,
U.V. Lizunov, P.P. Makarov

SUMMARY: The comparative estimation of the influence of different kinds of soaps (simple soap, triclosan-containing soap, liposomal dioxidinum-containing soap) on antibacterial action, superficial and deep skin automicroflora of healthy people was made. The lack of long intensification of skin bactericidal properties after washing of simple soaps and triclosan-containing soap was revealed. Increase of skin antibacterial action in 24 hours after using of liposomal dioxidinum-containing soap was revealed. The negative effect of frequent cleaning as the cause of growth of deep skin pathogenic automicroflora was shown. The strong bactericidal effect of liposomal dioxidinum-containing soap on deep pathogenic skin microflora was established. The remarkable growth of deep pathogenic microflora in 24 hours after using of triclosan-containing soap was revealed.

Key words: liposomas – dioxidinum – triclosan – skin antibacterial action – skin automicroflora.

РЕЗЮМЕ: Проведена сравнительная оценка влияния обычного мыла, мыла с триклозаном и мыла с липосомальным диоксидином на бактерицидность, поверхностную и глубокую аутомикрофлору кожи здоровых лиц. Выявлено отсутствие продолжительного усиления бактерицидных свойств кожи после мытья обычным мылом и мылом, содержащим триклозан. Показано повышение бактерицидности кожи через 24 часа после употребления мыла с липосомальным диоксидином. Показан микробиологически отрицательный эффект частого мытья, вызывающий рост патогенных микроорганизмов глубокой аутомикрофлоры кожи. Установлен выраженный бактерицидный эффект мыла с липосомальным диоксидином на глубокую патогенную микрофлору кожи, постепенно усиливающийся и полностью ее уничтожающий в течение суток. Обнаружен значительный рост глубокой патогенной микрофлоры через 24 часа после применения мыла, содержащего триклозан.

Ключевые слова: липосомы – диоксидин – триклозан – бактерицидность кожи – аутомикрофлора кожи.

Кафедра кожных и
венерических болезней
Военно-медицинской
академии,

Санкт-Петербург
В.В. Барбинов,
А.В. Самцов,
А.В. Бабкин,
В.Н. Атаманчук

Кафедра клинической
биохимии и
лабораторной
диагностики

Военно-медицинской
академии,
Санкт-Петербург
Р.А. Грашин

Кафедра общей и
военной гигиены
Военно-медицинской
академии,

Санкт-Петербург
Ю.В. Лизунов,
П.П. Макаров

ВВЕДЕНИЕ

Результаты микробиологических исследований и клинических наблюдений последних десятилетий убедительно свидетельствуют об отрицательном влиянии на аутомикрофлору кожи здоровых лиц парфюмерно-косметических изделий, содержащих различные антибактериальные средства.^{8,12,14} Их негативный эффект проявляется в подавлении не только патогенной, но и защитной резидентной микрофлоры, приводя при регулярном употреблении к дисбактериозу кожи и возникновению гнойничковых заболеваний.^{8,12,14} Такими отрицательными свойствами обладают фармацевтические средства различных классов (антисептики,^{8,12} антибиотики и сульфаниламидные препараты,⁸ а также триклозан¹⁴). О последнем следует сказать особо, поскольку триклозан не относится ни к антибиотикам, ни к антисептикам, обладая нестандартным механизмом действия. Препарат блокирует фермент еноил-АСР-редуктазу, участвующий в синтезе липидов клеточной мембраны широкого спектра бактерий и грибов. Он не проявляет к ним устойчивости, с одной стороны, и не оказывает отрицатель-

ного влияния на клетки человека и животных, с другой стороны.^{15,17,18} Обладая такими свойствами, триклозан нашел широкое применение в парфюмерно-косметической промышленности и в настоящее время в США используется в 700 изделиях широкого потребления в качестве профилактического средства.¹⁴ Однако последние сообщения о том, что триклозан не только может убивать полезные бактерии, не подавляя патогенные,^{13,14,15} но и способен вызывать рост последних, приводя к опасным заболеваниям (менингит, сепсис и т. д.),¹⁴ заставляют нас по-новому рассмотреть вопросы использования в профилактических целях различных антибактериальных мыл и других косметических изделий.

По-видимому, средство, защищающее кожу от возникновения гнойничковых заболеваний, в идеале должно избирательно подавлять только болезнетворные бактерии, не причиняя вреда полезным и не мешая им размножаться. Поскольку сегодня данная проблема пока не имеет конкретного решения, мы решили разработать и испытать антибактериальное мыло нового поколения, создающее антимикробную защиту клеток глу-

боких слоев эпидермиса без какого-то либо существенного подавляющего его влияния на поверхностную защитную аутомикрофлору кожи. Для решения этой задачи требовался: – во-первых, антибактериальный препарат, вводимый в кожу в субтерапевтических микродозах, безвредный в аэробных условиях для поверхностной микрофлоры, и одновременно резко повышающий свою минимальную ингибирующую концентрацию в анаэробных условиях, находясь в глубине эпидермиса; во-вторых, соответствующий носитель, быстро устраняющий препарат с поверхности кожи и эффективно внедряющий его в клетки шиповатого и базального слоев эпидермиса. Таким препаратом оказался диоксидин,^{1,10,11} а соответствующим энхансером – мультиламеллярные липосомы.^{3,5,6}

Диоксидин (2,3-бис-(Оксиметил)хиноксалина 1,4-ди-N-оксид) относится к фармацевтическим противомикробным средствам широкого спектра действия, в том числе действуя на штаммы бактерий устойчивых к другим химиопрепаратам, включая антибиотики.¹¹ Также как и к триклозану, бактерии не вырабатывают к нему устойчивости. Липосомы же представляют собой мельчайшие пузырьки, оболочкой которых является билипидный слой, моделирующий клеточную мембрану.^{3,5,6} Эта особенность позволяет им, встраиваясь в мембрану клетки, легко в нее проникать, протаскивая содержимое, находящееся внутри пузырька. Мультиламеллярные липосомы имеют несколько билипидных слоев, между которыми может располагаться раствор вводимого вещества, например, лекарственного препарата. Проникнув в клетку, такая липосома сохраняет свои внутренние оболочки, которые затем поэтапно разрушают лизосомальными ферментами, обеспечивая пролонгированное поступление в цитоплазму клетки содержащихся в пузырьках биологически активных веществ.^{3,5,6} Диоксидин в анаэробных условиях повышает свою антимикробную активность в 10-30 раз,^{1,10} а липосомы, в свою очередь, не только обеспечивают быстрое проникновение в клетку, но и повышают внутриклеточную эффективность транспортированных препаратов в 20-80 раз.^{5,6} Уникальные свойства диоксида, помноженные на аналогичные свойства липосом, позволили нам предложить изготовить липосомальный вариант диоксида для введения его в мыло в микродозах, обеспечивающих отсутствие дезинфицирующего влияния препарата, находящегося на поверхности кожи, и оказывающих выраженный антибактериальный эффект при его нахождении внутри клеток эпидермиса. Для проверки выдвинутой гипотезы нами был проведен эксперимент, в котором было исследовано в сравнении влияние различных сортов мыла (включая опытные образцы мыла, содержащего липосомальный диоксидин) на бактерицидные свойства кожи, а также на поверхностную и глубокую как полезную, так и вредную ее микрофлору. Определение (после воздействия мыла) бактерицидных свойств кожи позволило нам изучить изменение состояния барьерных свойств самой кожи, а наблюдение за изменением роста поверхностной и глубокой аутомикрофлоры дало информацию о том, каким образом меняются свойства микробной популяции, ее населяющей.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Концентрат липосомального диоксида готовился на соответствующем оборудовании по методике Olson F. et al.¹⁶ в модификации, который затем добавлялся в мыльную стружку во время промышленного изготовления образцов опытного мыла. Для эксперимента были использованы три сорта мыла: мыло содержащее липосомальный диоксидин в количестве 30 мл липосомального концентрата 1% р-ра диоксида на 1 кг мыла, обычное мыло, не включающее в себя антибактериальных компонентов, и мыло, содержащее триклозан. Из кусков каждого сорта мыла готовили мыльные растворы. При этом 25 граммов мыла разводили в 250 мл воды (при температуре воды не более 40°C) до полного растворения и получения мыльной суспензии. Исследования проводили на одинаковых участках кожи левого и правого предплечья у 10 добровольцев мужского пола в возрасте от 21 до 22 лет.

Бактерицидные свойства кожи изучали по методу Клемпарской Н.Н., Шальной Г.А.⁴ Для этого выбирали 2 участка кожи для определения фона (контроль) и 3 участка для определения влияния 3 сортов мыла на состояние бактерицидных свойств кожи. На первые два участка кожи (для определения фона) наносили взвесь суточной бульонной культуры кишечной палочки, разведенной 1:50000 физиологическим раствором и сразу же делали отпечатки со средой Эндо. На втором участке кожи через 10 минут отпечаток производили повторно. Остальные 3 обозначенных участка кожи поочередно палочкой с ватным тампоном намыливали суспензией каждого сорта мыла и выдерживали экспозицию в течение 10 минут. Затем мыльную суспензию смывали дистиллированной водой и на каждый соответствующий участок наносили растворы с колониями кишечной палочки, через 10 минут производя отпечатки со средой Эндо. После этого, отпечатки помещали в термостат на одни сутки при температуре 37° С, укладывая вверх засеянной стороной. Через 4 часа с обработанных мылами участков кожи повторно снимали отпечатки со средой Эндо, также помещая их в термостат при температуре 37° С тоже на одни сутки. Через 24 часа процедуру повторили еще раз. Через сутки подсчитывали число выросших колоний кишечной палочки на отпечатках и определяли интенсивность отмирания ее колоний в контроле и на отпечатках, выполненных с исследуемых участков кожи (материал, взятый через 10 минут после мытья, через 4 часа и через 24 часа). Учет результатов осуществляли с помощью определения бактерицидного индекса, который рассчитывали по формуле:

$$БИ = \frac{K_1 - K_2}{K_1} \times 100\%,$$

где: БИ – бактерицидный индекс;
 K_1 – количество колоний кишечной палочки на пластинке со средой Эндо сразу после нанесения взвеси на кожу;
 K_2 - количество колоний кишечной палочки на пластинке со средой Эндо через 10 минут после нанесения взвеси на кожу.

Аутомикрофлору кожи определяли также по Клемпарской Н.Н., Шальной Г.А. ⁴ На правом предплечье отмечали 8 участков по 4 в каждом ряду. На первых помеченных 2 участках кожи изучали фон (контроль). Для определения поверхностной микрофлоры делали отпечатки с питательной средой (кровяной агар) с участков кожи левой стороны. Затем для определения глубокой аутомикрофлоры правый участок кожи протирали 0,25% раствором нашатырного спирта и после высыхания последнего вновь производили отпечаток с той же питательной средой.

Остальные 6 обозначенных участков кожи (правый ряд) поочередно палочкой с ватным тампоном обрабатывали суспензиями каждого сорта мыла и выдерживали экспозицию в течение 10 минут. После этого отпечатки с питательной средой прикладывали к обозначенным участкам кожи левого ряда. Затем правый ряд обозначенных участков кожи протирали 0,25% раствором нашатырного спирта и после его высыхания вновь снимали отпечатки. Все отпечатки укладывали в стерильные чашки Петри и помещали в термостат при 37° С. Алгоритм данной методики повторяли через 4 и 24 часа. Через сутки по количеству выросших на кровяном агаре колоний микроорганизмов определяли микробную обсемененность кожи.

Результаты исследований подвергали статистической обработке с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменения бактерицидного индекса показали его повышение до максимума (100 %) через 10 минут после использования всех сортов мыла, а также через 24 часа после применения мыла с липосомальным диоксидином ($p < 0,05$). Через 4 часа показатели бактерицидности кожи во всех трех случаях не отличались от фоновых значений необработанной кожи ($p > 0,05$) (см. табл. 1).

Таблица 1 Бактерицидность кожи (бактерицидный индекс, %).

Время	Мыло с липосомальным диоксидином	Обычное мыло	Мыло с триклозаном
10 мин	100*	100*	100*
4 часа	99,92±0,2	99,49±0,3	99,80±0,4
24 часа	100*	99,5±0,3	99,69±0,3

Примечания: фон – 99,64±0,5;
* – $p < 0,05$ по сравнению с фоном.

Таблица 2 Аутомикрофлора кожи поверхностная общая (абс. число колоний)

Время	Мыло с липосомальным диоксидином	Обычное мыло	Мыло с триклозаном
10 мин	9,5±3,2	14,75±4,8*	15,0±2,6**
4 часа	8,63±2,8	7,0±6,0	5,71±3,4***
24 часа	1,43±1,2***	2,86±4,3**	5,86±3,8**

Примечания: фон – 10,62±2,8;
* – $p < 0,05$ по сравнению с фоном;
** – $p < 0,01$ по сравнению с фоном;
*** – $p < 0,001$ по сравнению с фоном.

Таблица 3 Аутомикрофлора кожи поверхностная патогенная (абс. число колоний)

Время	Мыло с липосомальным диоксидином	Обычное мыло	Мыло с триклозаном
10 мин	0,75±0,1***	0,75±0,2***	1,38±0,2**
4 часа	1,88±0,2***	0,38±0,3***	0,57±0,1***
24 часа	0,14±0,1***	0,43±0,1***	0,29±0,1***

Примечания: фон – 1,12±0,1;
** – $p < 0,01$ по сравнению с фоном;
*** – $p < 0,001$ по сравнению с фоном

Результаты изучения изменения поверхностной общей аутомикрофлоры, представленные в таблице 2, показали, что все изученные образцы мыла вызывали статистически достоверное подавление общей аутомикрофлоры, которое определялось через 24 часа ($p < 0,01-0,001$). Через 4 часа подавление микроорганизмов оказывало мыло, содержащее триклозан ($p < 0,01$), однако дальнейшее его бактерицидное действие к 24 часам уже не усиливалось (5,86±3,8 через сутки по сравнению с 5,71±3,4 через 4 часа). Мыло с липосомальным диоксидином в течение 4 часов на микрофлору практически не влияло, но через сутки продемонстрировало наиболее сильное ингибирующее действие по сравнению с другими мылами (1,43±1,2 против 2,86±4,3 и 5,86±3,8 у обычного мыла и у мыла с триклозаном). Кроме того, был установлен рост микрофлоры через 10 минут после мытья обычным мылом (14,75±4,8, $p < 0,05$) и мылом, содержащим триклозан (15,0±2,6, $p < 0,01$).

Результаты изменения поверхностной патогенной аутомикрофлоры представлены в таблице 3. Все исследованные мыла вызывали статистически достоверное подавление поверхностной патогенной аутомикрофлоры через 24 часа после начала эксперимента ($p < 0,001$). Наиболее сильно подавило поверхностную патогенную аутомикрофлору мыло с липосомальным диоксидином (0,14±0,1), наиболее слабо – мыло, не содержащее антимикробных добавок (0,43±0,1). Мыло, содержащее триклозан, заняло промежуточную позицию (0,29±0,1 при показателе фона 1,12±0,1). Через 4 часа эффект подавления наблюдался у обычного мыла и у мыла с триклозаном ($p < 0,001$) и не наблюдался у мыла, содержащего липосомальный диоксидин, а через 10 минут бактерицидное действие проявлялось у обычного мыла и мыла с липосомальным диоксидином ($p < 0,001$), однако не выявлялось у мыла с триклозаном, которое вызвало даже некоторый рост болезнетворных бактерий (1,38±0,2 по сравнению с фоновым показателем 1,12±0,1, $p < 0,01$).

Исследование глубокой общей аутомикрофлоры выявило, что через 10 минут после обработки кожи количество колоний во всех опытах значительно превышало фон здоровой кожи ($p < 0,001$); через 4 часа продолжился статистически достоверный рост общей аутомикрофлоры после действия всех образцов мыла, которое наиболее сильно проявлялось после использования обычного мыла и мыла с триклозаном ($p < 0,001$). Через 24 часа выявлено подавление микроорганизмов, вызванное всеми мылами, наиболее выраженное у мыла с липосомальным диоксидином ($p < 0,001$). Тем не менее, количество выросших колоний значительно превышало фон нормальной кожи (5,38±1,2). После мытья мылом с липосомальным диоксидином оно составило 9,0±0,8, обычным мылом – 14,14±0,8, а после обработки кожи мылом с триклозаном 22,71±2,1 ($p < 0,001$). Результаты изменения глубокой общей аутомикрофлоры представлены в таблице 4.

Изучение глубокой патогенной аутомикрофлоры выявило через 10 минут ее рост во всех трех опытах ($p < 0,001$), наиболее выраженный после мытья обычным мылом (3,0±0,4 против фона 0,25±0,1) (см. табл. 5).

Таблица 4 Аутомикрофлора кожи глубокая обшая (абс. число колоний)

Время	Мыло с липосомальным диоксидином	Обычное мыло	Мыло с триклозаном
10 мин	12,88±0,6***	10,38±1,6***	10,5±0,5***
4 часа	15,75±0,9***	23,62±1,1***	31,0±1,4***
24 часа	9,0±0,8***	14,14±0,8***	22,71±2,1***

Примечание: фон – 5,38±1,2;
*** – p<0,001 по сравнению с фоном

Таблица 5 Аутомикрофлора кожи глубокая патогенная (абс. число колоний)

Время	Мыло с липосомальным диоксидином	Обычное мыло	Мыло с триклозаном
10 мин	0,88±0,1***	3,0±0,4***	0,75±0,2***
4 часа	0,25±0,2	0,12±0,2*	0***
24 часа	0***	1,0±0,6**	2,43±0,6***

Примечание: фон – 0,25±0,1;
* – p<0,05 по сравнению с фоном;
** – p<0,01 по сравнению с фоном;
*** – p<0,001 по сравнению с фоном

Тем не менее, через 4 часа микрофлора была ингибирована всеми мылами (p<0,05-0,001), причем мыло с триклозаном подавило ее полностью. Однако, обычное мыло и мыло с триклозаном показали через 24 часа увеличение количества глубокой патогенной аутомикрофлоры (1,0±0,6 и 2,43±0,6 соответственно), значительно превышающее фоновый показатель (p<0,001), при этом наиболее выраженное действие было у мыла, содержащего триклозан. В отличие от этих мыл, мыло с липосомальным диоксидином продолжило свое ингибирующее действие и через 24 часа окончательно подавило патогенные микроорганизмы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты исследований свидетельствуют, что различные мыла (как обычные, так и антибактериальные) одинаково, только на короткое время (сразу после мытья), усиливают бактерицидную функцию кожи. В течение суток бактерицидность кожи соответствует показателю невымытой кожи, поэтому использование антибактериальных мыл не способствует усилению бактерицидных свойств кожи на длительный срок, в этом отношении они ничем не отличаются от обычного мыла. Действительно, совершенно не важно с помощью какого мыла с поверхности кожи были удалены пылевые частицы, нейтрализующие бактерицидные свойства кожного сала и пота, последние, соответственно, на короткое время (до очередного загрязнения) усиливают свои антимикробные свойства. Тем не менее, в нашем опыте через 24 часа после применения мыла, содержащего липосомальный диоксидин, бактерицидность кожи вновь возросла до максимального уровня (100%), свидетельствуя о появлении в коже дополнительного антимикробного фактора (см. табл. 1). Известно также, что сама процедура мытья удаляет с поверхности кожи до 99% населяющих ее микроорганизмов². В нашем эксперименте обычное мыло после его применения, демонстрировало через 24 часа на поверхности кожи меньшее количество микробов, чем мыло, содержащее триклозан (см. табл. 2), хотя патогенной микрофлоры среди них выявлялось значительно больше (см. табл. 3). Наименьшее количество поверхностной патогенной микрофлоры спустя сутки высевалось с участков кожи обработанных мы-

лом, содержащим липосомальный диоксидин (см. табл. 3). Вследствие мытья, фактор положительного защитного влияния непатогенной резидентной микрофлоры на некоторое время исчезает во всех случаях, а на первое место в борьбе с экзогенным заражением патогенными микроорганизмами выдвигаются защитные свойства кожного сала и пота.^{7,8,9} Поэтому чрезмерное мытье (по нескольку раз в сутки) даже обычным мылом, особенно сопровождающееся мацерацией кожи (удаляющее как защитную микрофлору, так и водно-жировую мантию), не может быть полезным, оставляя кожу беззащитной к обсеменению и размножению на ней болезнетворных бактерий, грибов и вирусов. Мытье, даже мылом, не содержащим никаких антибактериальных компонентов, вызывает определенный дисбаланс в соотношении поверхностной и глубокой аутомикрофлоры в сторону роста последней, включая патогенную. По нашим результатам, после использования всех трех сортов мыла сразу после мытья количество микроорганизмов в глубине эпидермиса увеличилось в 2 и более раза (см. табл. 4). Данные, полученные нами при изучении влияния обычного мыла, не содержащего антибактериальных компонентов, убедительно продемонстрировали отдаленное негативное влияние процесса мытья. Установлено, что через 4 часа общее количество бактерий в глубине кожи возрастает более чем в 4 раза и не возвращается к первоначальному количеству в течение суток (см. табл. 4). Несмотря на то, что патогенные микробы сначала уменьшают число колоний в 2 раза по сравнению с фоновым показателем, в течение суток они вырастают в таком количестве, что превосходят его уже в 4 раза, а число поверхностных патогенных бактерий они превышают более чем в 2 раза (см. табл. 3,5). Следовательно, если глубокая микрофлора содержит патогенные бактерии, то, вероятно, их активный рост, вызванный чрезвычайно частым мытьем, может привести к возникновению инфекционного процесса. Это явление, по-видимому, объясняет давно установленный факт, утверждающий, что пациенту страдающему фурункулезом или какой-либо другой пиококковой инфекцией кожи, противопоказано мытье до окончания лечения, так как оно приводит к обострению и распространению процесса.⁹ Мыло содержащее антибактериальный компонент триклозан через 4 и 24 часа после его применения показало ингибирующее влияние на микроорганизмы поверхностной аутомикрофлоры (см. табл. 2,3), однако по отношению к глубокой микрофлоре оно проявило себя таким образом, что вызвало ее размножение (через 4 часа число микробов превзошло фоновый уровень в 5,7 раза, а через 24 часа их количество продолжало его превышать в 4,2 раза) (см. табл. 4). При этом глубокая болезнетворная микрофлора сначала (через 4 часа) исчезла, но через сутки продемонстрировала бурный рост, который превысил уровень фона в 9,7 раза (см. табл. 5). Эксперимент показал, что антибактериальное действие триклозана в сочетании с дезинфицирующими свойствами самого мытья вместе проявляют себя таким образом, что вызывают серьезный отрицательный дис-

баланс в соотношении патогенных и непатогенных микроорганизмов. Это, по-видимому, с одной стороны, связано с тем, что триклозан подавляет как вредные, так и полезные бактерии,^{13,14,15} а с другой стороны, его действие может усугубляться недостаточно выраженным проникновением триклозана в глубину эпидермиса, вызывающим лишь поверхностный дезинфицирующий эффект.

Наши результаты подтверждают точку зрения авторов, высказывающих мнение о том, что регулярное употребление здоровыми лицами косметических изделий, содержащих триклозан, может привести к дисбактериозу кожи и возникновению инфекционных заболеваний.¹⁴ По-видимому, назрел вопрос о пересмотре отношения к триклозану. Очевидно, что мыла, содержащие триклозан, не следует применять с профилактической целью лицам со здоровой кожей. Такие мыла, скорее всего, следует использовать в лечебных целях, например, для обработки окружающей фурункулы кожи больного фурункулезом вместо использования для этого других антисептических средств.

Совсем противоположный триклозану эффект оказало мыло, содержащее липосомальный диоксидин, которое не оказав существенного влияния на поверхностную (защитную) микрофлору в течение 4 часов после мытья, тем не менее, плавно, в течение суток вызвало полное (100%) подавление глубокой патогенной микрофлоры – главного виновника гнойничковых заболеваний. Выявленное положительное защитное действие, нивелирующее микробиологически отрицательный эффект процесса мытья, по-видимому, с одной стороны, связано с очень маленькой концентрацией диоксида в мыле (в куске мыла весом 100 г содержится всего 1/20 часть суточной внутривенной дозы, применяемой в медицине), которой явно недостаточно, чтобы, находясь на поверхности кожи в микрокапсуле и в аэробных условиях, существенно влиять на близлежащие микроорганизмы. С другой стороны, это свойство может быть объяснено и высокой внутриклеточной бактерицидной активностью диоксида в анаэробных условиях.^{1,10} Давно известно, что проникшие в клетку с помощью липосом антибактериальные препараты действуют синергидно с ее лизосомальными ферментами, значительно повышая фагоцитарную функцию клеток,^{5,6} которой, как известно, полноценно обладают не только клетки Лангерганса, но и кератиноциты мальпигиева слоя.⁷ Мыло, содержащее липосомальный диоксидин в предложенной концентрации, может широко применяться с профилактической целью среди различных слоев населения как у тех категорий, чья трудовая деятельность связана с постоянным загрязнением кожи (так как это мыло сглаживает микробиологически отрицательный эффект частого мытья), так и у тех лиц, кто в силу служебной необходимости не имеет возможности проводить регулярное мытье (например, граждане, находящиеся в экспедициях и спецкомандировках вдали от бань

и душевых). Последнее объясняется тем, что по нашим результатам, разработанное мыло, не оказав практически никакого действия на поверхностную микрофлору в течение первых 4 часов после употребления, через сутки продемонстрировало снижение общей поверхностной обсемененности кожи более чем в 6,5 раз (см. табл. 2). Через 24 часа максимально повысилась бактерицидность кожи, а в составе поверхностной микрофлоры количество вредных бактерий уменьшилось в 2 раза по сравнению с эффектом от мыла, содержащего триклозан и в 3,8 раза по сравнению с действием обычного мыла (см. табл. 1, 3). Объяснить этот факт можно лишь одним: вследствие регенерации эпидермиса на поверхности кожи начинают появляться корнеоциты, содержащие диоксидин и усиливающие бактерицидные свойства кожи. Учитывая, что базальный кератиноцит превращается в роговую чешуйку в среднем за 21-28 дней,⁷ можно предположить, что возникающий в коже «диоксиновый слой» обеспечивает ее надежную защиту от бактериальной инфекции даже при мытье реже одного раза в неделю.

БЛАГОДАРНОСТИ. Коллектив авторов выражает искреннюю благодарность сотрудникам ЗАО «Лиэп» И.А. Муратову и С.А. Фролову за изготовление концентрата липосомального диоксида, а также сотрудникам ОАО «Невская косметика» В. А. Плесовских, В. Ф. Зинченко и М. В. Нестерову за разработку технологии приготовления мыла, содержащего липосомы и изготовление его опытных образцов для проведения исследования.

- 1 Большаков ЛВ. Антибактериальная активность диоксида в условиях аэро- и анаэробноз. *Антибиотики и медицинская биотехнология* 1986; **10**: 760-764.
- 2 Вашков ВИ. Средства и методы стерилизации, применяемые в медицине. Москва: Медицина, 1973:118.
- 3 Грегориадис Г, Аллисона А. Липосомы в биологических системах (пер с англ.). Москва: Медицина, 1983:384.
- 4 Клемпарская НН, Шальнова ГА. Нормальные аутоантитела как радиозащитные факторы. Москва: Атомиздат, 1978:136.
- 5 Кобринский ГД. Липосомы–транспортеры лекарств. Медицина. 1989; 2:34.
- 6 Марголис ЛБ, Бергельсон ЛД. Липосомы и их взаимодействие с клетками. Москва: Наука, 1986:240.
- 7 Ядлец ОД, Адаскевич ВП. Функциональная морфология и общая патология кожи. Витебск: изд-во Витебского мед. института, 1997:271.
- 8 Нобл УК. Микробиология кожи человека (пер с англ.). Москва: Медицина, 1986:496.
- 9 Павлов СТ, Шапошников ОК, Самцов ВИ, Ильин ИИ. Кожные и венерические болезни. Москва: Медицина, 1985:368.
- 10 Пономарева ТР. Чувствительность клинических штаммов бактерий к диоксидину in vitro в аэробных и анаэробных условиях. *Антибиотики и медицинская биотехнология* 1987; **3**: 199-202.
- 11 Реестр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Москва, 2001:298-299.
- 12 Смычков АВ. Действие антисептических средств на функциональные показатели кожного покрова. Автореф дис ... канд мед наук Санкт-Петербург, 2000, 15 с.
- 13 Heath RJ, Rock CO. A triclosan-resistant bacterial enzyme. *Nature* 2000; **406**(6792):145-146.
- 14 Levy SB. Antibacterial household products: cause for concern. *Emerg Infect Dis* 2001; **7**(3): 512-515.
- 15 McMurry LM, Oethinger M, Levy SB. Triclosan target lipid synthesis. *Nature* 1998; **394**: 531-532.
- 16 Olson F, Hunt CA, Szoka FC et al. Preparation of liposome of defined size distribution by extrusions through polycarbonate membranes. *Biochim et biophys acta* 1979; **557**: 9-23.
- 17 Qiu X, Janson CA, Court RI, Smyth MG, Payne DJ, Abdel-Meguid SS. Molecular basis for triclosan activity involves a flipping loop in the active site. *Protein Sci* 1999; **8**(11): 2529-2532.
- 18 Stewart MJ, Parikh S, Xiao G, Tonge PJ, Kisker C. Structural basis and mechanism of enol reductase inhibition by triclosan. *J Mol Biol* 1999; **290**(4):859-865.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА МИКРОТОКОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРИОРАЛЬНЫМ ДЕРМАТИТОМ

А.В. Якубовский, О.В. Шокин, Е.В. Соколовский

РЕЗЮМЕ: Проведено комплексное лечение 51 пациента с Периоральным дерматитом (ПД) с использованием метода микротоковой терапии. Микротоковая терапия проводилась в режиме нормализации на многофункциональном приборе Computer Aided Galvanic Minimal Electrical Cosmetology Device, Model E-1000 фирмы Bio-Therapeutic Computers, Inc. (США). В 86 % случаев отмечен положительный эффект, заключающийся в клиническом излечении или значительном уменьшении выраженности симптомов заболевания. У всех больных ПД отмечено существенное снижение эластичности кожи по сравнению со здоровыми волонтерами. После 10 сеансов эластичность кожи больных существенно улучшилась.

Ключевые слова: Периоральный дерматит, микротоковая терапия, эластичность кожи.

Периоральный дерматит (ПД) впервые описан под названием «светочувствительный себорейд» Frumess G.M. и Lewis H.M. в 1957 году. Заболевание было определено как персистирующая эритема, первоначально появляющаяся на коже в области рта, на фоне этой эритемы имеются мелкие папулы и папуло-пустулы. Характерным признаком является резистентность к наружной терапии. Название заболевания имеет много синонимов: идиопатический дерматит лица, дерматит лица стероидный, болезнь стюардесс, розацеа периоральная, розацеаподобный дерматит. Термин «периоральный дерматит» впервые употреблен Mihan и Ayres в 1964 году.

Происхождение заболевания до настоящего время остается не до конца ясным. Известно, что вторичное значение ультрафиолетового облучения.¹ Попытки связать возникновение болезни с действием микробного фактора оказались безуспешными.^{1,2,3,4,5} Обнаружение фузобактерий и *Candida albicans*, по видимому, было связано с вторичным инфицированием кожи после длительного применения топических стероидов. Большинство авторов связывают развитие заболевания с длительным использованием сильных фторированных топических кортикостероидов.^{6,7}

В качестве других этиологических факторов указывались использование оральных контрацептивов, фторсодержащих зубных паст, косметики и эмоциональный стресс.⁸

Симптомокомплекс ПД включает стойкую эритему кожи, телеангиэктазии, атрофию эпидермиса и дермы, повышение чувствительности к УФО, формирование местной стероидной зависимости.

Лечение таких больных представляет значительную трудность для дерматолога. Отмена топических стероидов почти всегда вызывает резкое обострение процесса. Назначение разнообразных внутренних и наружных средств приводит к улучшению, однако, до настоящего времени не существует методов, позволяющих полностью восстановить нормальное состояние кожи после длительного применения топических стероидов.

Известно, что метод микротоковой нейромышечной стимуляции оказывает положительное влияние на кожу при различных ее заболеваниях за счет активизации внутриклеточных метаболических процессов, ло-

кального и системного лимфоденирующего действия, улучшения микроциркуляции и ускорения регенерации поврежденных тканей.

В нормальных условиях большое количество кровеносных сосудов кожи находится в полусокращенном состоянии. Вместе с тем, они обладают способностью быстро и разнообразно реагировать на действия различных раздражителей: механических, тепловых, холодных, химических и электрических. В основе подобных реакций лежат явления сужения или расширения кровеносных сосудов, вызванные действием сосудодвигательных нервов. Сужение сосудов кожи вызывается действием симпатических сосудосуживающих нервов-вазоконстрикторов. Парасимпатических сосудорасширяющих нервов в коже не обнаружено.

В данной работе два индифферентных электрода площадью по 6 кв. см накладывались на тело пациента в области ключиц. Прямоугольные импульсы подавались через токопроводящие перчатки надетые на руки врача и обработанные гелем улучшающим контакт электрод – кожа.

Известно, что удельная электропроводность эпидермиса 100000 Ом х м, подкожной жировой клетчатки - 30 Ом х м,⁹ а сосудистого слоя всего 2 Ом х м. Эквивалентная электрическая схема может быть представлена как три параллельно соединенных резистора с разными номиналами. Следовательно, ток, распространяясь преимущественно по пути наименьшего сопротивления, будет воздействовать на вазоконстрикторы кожи в местах контакта токоподводящих электродов (перчаток) с лицом пациента, уменьшая кровоснабжение. Наблюдаемая после процедуры локальная анемия свидетельствует о корректности предполагаемой модели. Затем развивается рефлекторная гиперемия, что говорит о возможности непосредственного раздражения гладких мышц в стенке сосудов и так называемых сократительных клеток Руже (Rouget) в стенках капилляров. Увеличение микроциркуляции улучшает трофику и активизирует местные метаболические процессы. Нормализуются процессы «притока» и «оттока» жидкости в зоне воспаления, быстрее разрешается отек, что способствует скорейшей репарации.¹⁰ Таким образом, достигается терапевтический и косметический эффект.

Кафедры дерматовенерологии и медицинской физики Санкт-Петербургского медицинского университета имени акад. И.П.Павлова
А.В. Якубовский,
О.В. Шокин,
Е.В. Соколовский

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находился 51 больной с периоральным дерматитом, среди которых было 47 женщин и 4 мужчин в возрасте от 21 до 46 лет, длительно и бесконтрольно применявших кортикостероиды на коже лица (Табл. 1). Контрольная группа включала 15 здоровых волонтеров, среди которых было 14 женщин и 1 мужчина в возрасте от 23 до 42 лет.

Таблица 1 Сравнение эластичности кожи больных ПД и здоровых волонтеров

Режимы	Больные ПД	Волонтеры	P
I	0,315	0,185	p<0,05
II	0,13	0,14	p>0,5
III	0,23	0,36	p<0,5
IV	0,39	0,8	p<0,05

30 (59%) больных ПД использовали наружные кортикостероидные препараты в связи с атопическим дерматитом, 14 (28%) – в связи с розацеа. У 7 (13%) пациентов установить исходный диагноз не представлялось возможным, так как изначально они не обращались к дерматологу, а наружное употребление кортикостероидов существенно видоизменило клиническую картину. Большинство наших пациентов (80%) применяли фторированные и дифторированные стероиды. Наиболее часто применяемым препаратом, использование которого предшествовало развитию клинической картины ПД являлись препараты флуоцинолона ацетонида (синафлан, флуцинар). Продолжительность использования препаратов составляла от 1,5 месяцев до 1,5 лет.

Клиническая картина заболевания у большинства пациентов характеризовалась симметричными высыпаниями вокруг рта – в области носогубных складок, на прилегающих участках щек, верхней, в меньшей степени нижней губе, на подбородке. У 27% больных наблюдался преимущественно центрофациальный вариант поражения – на коже щек, нососщечных складок, переносицы и медиальной части бровей, лба, нижних век.

Кожа пораженных участков была гиперемирована, слегка инфильтрирована, отмечалось незначительное отрубевидное шелушение. У 17 (33%) больных вместо диффузной эритемы наблюдались ярко-розовые, слегка отечные пятна разной величины с четкими границами. У 27 (53%) пациентов на эритематозном фоне имелись немногочисленные плоские или полушаровидные папулы бледно-розового или буровато-розового цвета диаметром 1–2 мм. Папулы располагались беспорядочно, иногда группировались или сливались в бляшки. У 7 (13%) больных с выраженными воспалительными явлениями часть папулезных элементов трансформировалась в папулопустулы с беловатым содержимым. В 10 (20%) случаях наблюдалась незначительная атрофия кожи, преимущественно в области щек, и в 24 (47%) – множественные телеангиэктазии.

Субъективные ощущения, как правило, отсутствовали, но в периоды обострений больные отмечали чувство жжения, стягивания кожи, легкий зуд.

Учитывая, что прекращение использования топических стероидов связано со значительными психологическими сложностями, индивидуальными для каждого больного, а также закономерно приводит к утяжелению клинической картины болезни, 23 (45,1%)

больным (18 – атопическим дерматитом и 5 розацеа) для снятия реакционной тревоги и снижения (больным атопическим дерматитом) зуда назначался транквилизатор небензодиазепиновой группы – гидроксизина гидрохлорид (Атаракс) в стандартной дозировке 50 мг/сутки (по 12,5 мг 2 раза в день и 25 мг за 1 час до сна).

В большинстве случаев топические стероиды нами отменялись сразу, но у 16 (31%) пациентов с тяжелым атопическим дерматитом фторированные препараты были сначала заменены на нефторированные (гидрокортизона-17-бутират) с последующей полной отменой в течение 2-3 недель.

В качестве средств базового ухода за кожей использовалось средство для умывания, содержащее синдет (эмульсия и гель для душа СебаМед), а также увлажняющие и оживляющие средства в зависимости от типа кожи. В зависимости от типа кожи пациентам назначались крема Бепантен и Флер Энзим.

Сеансы микроотоковой терапии в режиме нормализации проводились 2–3 раза в неделю (всего 10 сеансов). Применялся импульсный ток силой 80 микроампер, частотой следования импульсов 70–100 Гц. Длительность электрического импульса составляла порядка 5 миллисекунд. Во время процедуры субъективные ощущения отсутствовали или больные отмечали слабое тепло.

Оценка состояния кожи больных производилась с помощью специального прибора Cutometer SEM 575 фирмы Courage + Khazaka electronic GmbH (Германия). Определялась эластичность кожи больных ПД и здоровых волонтеров до, и после проведения 10 сеансов MENS. Cutometer позволяет проводить измерения в четырех различных режимах, описывающих изменение основных характеристик кожи как вязко-упругой физической системы, и, основываясь на этом, судить об изменении эластичности кожи в целом.

Для измерения степени жирности и гидратации кожи мы использовали прибор Skin Diagnostic 27 фирмы Courage + Khazaka electronic GmbH (Германия). Исследования проводились до и после 10 сеансов микроотоковой терапии. Оценка производилась в условных единицах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве основного положительного клинического результата проводившейся микроотоковой терапии (MENS) можно отметить значительное уменьшение интенсивности эритемы (у 68,7% больных), которое наблюдалось уже к 3-му сеансу. У 32,4% больных к 7–8-й процедуре полностью разрешились бляшки, образовавшиеся в результате слияния папул. Количество мелких телеангиэктазий сократилось у 18,1% больных, однако, крупные элементы оставались практически без динамики. После 10 сеансов MENS у 53,3% пациентов сохранялась лишь легкая эритема, а у 30,1% – незначительная эритема и единичные телеангиэктазии. Отчетливого положительного эффекта лечения не отмечалось только в 16% случаев. Большинство больных, вошедших в данную группу, применяли топические стероиды в течение длительного времени по поводу тяжелого атопического дерматита.

Наиболее отчетливая разница показателя эластичности кожи больных и здоровых во-

Таблица 2 Сравнение эластичности кожи больных ПД до и после 10 сеансов MENS

Режимы	До лечения	После 10 сеансов MENS	P
I	0,315	0,786	p<0,05
II	0,13	0,09	p>0,5
III	0,23	0,88	p<0,05
IV	0,39	1,096	p<0,05

Таблица 3 Сравнение степени жирности кожи у больных периоральным дерматитом и здоровых волонтеров

	Больные ПД	Волонтеры	P
Лоб	75	32	p<0,05
Висок	22	28	p<0,5
Щека	32	32	p>0,5
Подбородок	27	27	p>0,5

лонтеров определялась при измерении на щеке (как области, наиболее часто подвергавшейся воздействию топических стероидов) (Табл. 1). После проведения курса терапии было зарегистрировано достоверное повышение эластичности кожи больных ПД при измерении в режимах I, III и IV (Табл.2). У здоровых волонтеров после проведения 10 сеансов MENS эластичность кожи достоверно улучшалась лишь при измерении в режиме III. После 10 сеансов MENS показатели эластичности кожи при исследованиях во II-III режимах у больных и здоровых волонтеров различались недостоверно.

До проведения курса MENS у больных ПД отмечалась повышенная степень жирности кожи лба, которая достоверно снижалась, достигая нормальных показателей, после проведения сеансов MENS (Табл.3). Достоверных изменений степени жирности других участков кожи (щека, висок, подбородок) у больных ПД обнаружено не было.

У больных ПД влажность поверхности кожи была в целом ниже, чем у здоровых обследуемых, однако после 10 сеансов MENS достоверных изменений этого показателя в исследуемой и контрольной группах обнаружено не было.

Таким образом, на основании проведенных исследований мы можем сделать следующие **ВЫВОДЫ**:

1. при использовании метода MENS положительный клинический эффект наблюдался у 84% больных периоральным дерматитом

2. клинический эффект MENS при периоральном дерматите выражался в основном в уменьшении интенсивности эритемы, реже – в разрешении папулезных элементов и телеангиэктазий

3. на фоне MENS отмечалось достоверное улучшение показателей эластичности кожи больных периоральным дерматитом.

- 1 Frumess GM и Lewis HM. Light-sensitive seborrheoide. *Arch dermatol* 1957; **75**: 245-248.
- 2 Mihan R, Ayres S. Perioral dermatitis. *Arch Dermatol* 1964; **89**: 803-805.
- 3 Cochran REI, Thomson J. Perioral dermatitis: A reappraisal. *Clin Exp Dermatol* 1979; **4**: 75-80.
- 4 Pembroke AC, Houang E. Perioral dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1980; **5**: 113-114.
- 5 Steigleder GK. Die rosacea-artige Dermatitis; ein neuartiges Krankheitsbild. *Deutsch Med Wschr* 1969; **94**: 1393-1398.
- 6 Sneddon IB. Les effets nocifs des steroïdes en application locale. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1970; **77**: 670-672.
- 7 Weber G. Rosacea-like dermatitis: contraindication or intolerance reaction to strong steroids. *Br J Dermatol* 1972; **86**: 253-259.
- 8 Cotterill JA. Perioral dermatitis. *Br J Dermatol* 1979; **101**: 259-262.
- 9 Березовский ВА, Колотиллов НН. Биофизические характеристики тканей человека. Киев: Наукова думка, 1990: 125 с.
- 10 Wallace LA. MENS Therapy. *Clinical Perspectives* 1990; **1**: 1-15.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ
В ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЗДНЕЙ
КОЖНОЙ ПОРФИРИИ, ВЫЗВАННОЙ У ЖИВОТНЫХ

А.Ш. Николаева, А.В. Самцов, В.В. Барбинов, Р.А. Грашин

EFFICIENCY SUPEROXIDDISMUTAZA IN THERAPY EX-
PERIMENTAL LATE SKIN PORPHYRIA, CAUSED AT ANI-
MALSA.Sh. Nikolaeva, MD, A.V. Samtsov, MD, PhD, V.V. Barbinov, MD, PhD,
R.A. Grashin

SUMMARY: We used 3 groups of animals (rats) for the experimental porphyria. They were additionally fed by the mixture including phenobarbital, dimethyl sulfoxide, 40% alcohol solution and DDT agent. The 1st group of animals was the control one, rats from the 2nd group received traditional scheme of treatment. As for the 3rd group, we gave antioxidant superoxiddismutaza (SOD) to them. The experiment showed that the rates of uroporphyrines in the urine returned to normal in rats which had received SOD. In comparison, rats from the control group were lost at 39-40 days. The rats of uroporphyrins were without significant changes in rats with the traditional treatment scheme.

Experimental findings proved the possibility to use SOD in the combined treatment of the late skin porphyria (porphyria cutanea tarda).

Key words: animals, superoxiddismutaza (SOD), uroporphyrin, skin porphyria (porphyria cutanea tarda).

РЕЗЮМЕ: Для получения экспериментальной порфирии в работе использовались три группы животных, которые дополнительно вскармливались смесью, состоящей из фенобарбитала, диметилсульфоксида, 40% спирта и препарата ДДТ. Первая группа животных была контрольной, вторая получала традиционную схему лечения, третья – антиоксидант супероксиддисмутазу (СОД). Эксперимент показал, что у животных, получавших СОД показатели уропорфиринов мочи нормализовались, в отличие от контрольной группы животных, в которой крысы погибли к 39-40 суткам, и группы животных, получавших традиционную схему лечения (показатели уропорфиринов остались без значимых изменений). Экспериментальные данные подтверждают возможность применения препарата СОД в комплексном лечении поздней кожной порфирии (ПКП).

Ключевые слова: животные, супероксиддисмутазу (СОД), уропорфирин, поздняя кожная порфирия (ПКП).

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

А.Ш. Николаева,

А.В. Самцов,

В.В. Барбинов,

Кафедра биологической
химии и лабораторной
диагностики Военно-
медицинской академии,
Санкт-Петербург

Р.А. Грашин

Department of
Dermatovenereology of
the Medical Military
Academy, Saint-Peters-
burg

A. Sh. Nikolaeva, MD

A.V. Samtsov, MD, PhD

V.V. Barbinov, MD, PhD

Department of biological
chemistry and laboratory
diagnostics
of the Medical Military
Academy, Saint-Peters-
burg

R.A. Grashin

ВВЕДЕНИЕ

ПОЗДНЯЯ КОЖНАЯ ПОРФИРИЯ (ПКП) - хронический дерматоз, который характеризуется поражением печени и нарушением порфиринового обмена, обусловленный снижением активности печеночной уропорфириноген-декарбоксилазы и клинически проявляющийся высокой фотосенсибилизацией с буллезными поражениями на открытых местах, а также другими признаками повышенной «ранимости» кожи. ПКП является формой наиболее дискуссионной и интересной в нозологическом отношении. Проблема порфирии имеет важное значение, так как охватывает многие социально-гигиенические вопросы: влияние на организм человека профессиональных вредностей, бытовых факторов, вредных привычек, что вызывает значительный интерес многих клиницистов и исследователей. В отличие от других видов порфирий, наследуемый характер которых не вызывал сомнений, поздняя кожная порфирия длительное время считалась приобретенным заболеванием. Вопрос о роли генетической предрасположенности продолжает дискутироваться, но в настоящее время накапливаются данные, свидетельствующие о доминантном характере наследования. Несмотря на вероятный наследственный характер ферментативного дефекта,

факторы среды играют особо важную роль в развитии поздней кожной порфирии. Чаще всего провоцирующими факторами являются злоупотребление алкоголем, интоксикация этилированным бензином, свинцом, солями тяжелых металлов, перенесенный в прошлом гепатит, прием барбитуратов, гризеофульвина и др.^{3,6,7} Изучение структуры печени показало, что при ПКП в печени обнаруживается повышенное содержание уропорфирина III.^{5,6} Взгляды исследователей на роль печени в нарушении порфиринового обмена при ПКП различны: 1) порфирия развивается на фоне поражения печени (гепатит, цирроз); 2) нарушение порфиринового обмена влечет за собой нарушение функции печени, т.е. в этом случае поражение печени следует считать вторичным; 3) порфирия возникает на фоне конституционной недостаточности печени.^{6,7} Предполагается, что порфирины в клетке откладываются вблизи лизосом и в присутствии кислорода происходит реакция, результатом которой является повреждение мембраны лизосомы, а также всей печеночной клетки. При поздней кожной порфирии многие исследователи отмечают повышенное содержание железа в сыворотке крови, насыщение ею паренхимы печени, сидероз гепатоцитов и клеток Купфера, то есть поражение печени различной степени тяжести.^{3,5}

В результате изучения комплекса биохимических реакций у больных поздней кожной порфирией было выявлено значительное усиление перекисного окисления липидов. Инициация свободнорадикальных процессов под влиянием ультрафиолетового облучения ведет к образованию синглетного и триплетного кислорода, супероксидного анион-радикала и перекиси водорода, а инициация гидроксильных радикалов к взаимодействию супероксид-радикала и H_2O_2 .^{4, 9} Быстро наступающее снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы, глутатионредуктазы (в 1,5-2,5 раза), количества а-токоферола и сульфгидрильных групп (в 1,5-2 раза), коррелирующее с давностью и тяжестью течения поздней кожной порфирии, ведет к повышению (в 2-3 раза) содержания в сыворотке крови одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида, увеличению уровня железа, а также к деструкции мембранных липидов.^{1, 2} Снижение содержания природного антиоксиданта супероксиддисмутазы в процессе цепных свободнорадикальных реакций указывает на патогенетическую целесообразность использования антиоксидантов для лечения больных поздней кожной порфирией.

До настоящего времени ни один из методов предлагавшегося лечения не являлся достаточно эффективным, так как не обеспечивал стойкой ремиссии. Применялись витаминотерапия, кровопускания; комплексоны, которые способствуют выведению цинк-порфириновых комплексов из организма, унитиол, метод адсорбции - карболен; синтетические противомаларийные препараты; кортикостероиды.^{4, 10, 11} Поэтому целью нашего исследования явилась разработка нового метода терапии, в основу которого положено использование современных ферментативных препаратов, нормализующих в печени процесс порфиринового обмена. С этой целью мы решили провести экспериментальные и клинические исследования по применению при поздней кожной порфирии нового препарата – супероксиддисмутазы (СОД). С помощью СОД мы пытались: 1) улучшить детоксикационную функцию печени, так как применяемые ранее препараты приводили к дисбалансу порфиринового обмена; 2) наладить порфириновый обмен. Исходя из этого были поставлены следующие задачи: 1) создать экспериментальную порфирию у животных; 2) определить эффект СОД в ее способности нормализации порфиринового обмена у животных; 3) сравнить эффективность терапии СОД с общепринятыми методами лечения; 4) при получении положительных результатов о влиянии СОД у животных разработать и внедрить методику лечения больных с поздней кожной порфирией с помощью этого препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основой эксперимента явилось изучение влияния СОД на течение экспериментальной порфирии у животных. Для этой цели были использованы крысы-самцы, массой 200-250 граммов (рацион обычный), которые дополнительно вскарммливались смесью, состоящей из фенобарбитала, диметилсульфоксида, 40° спирта

и препарата ДДТ по методике Visser O., 1991г. В эксперименте использовали 3 группы крыс по 12 в каждой. Первая группа крыс была контрольной. Вторая группа крыс получала комплекс витаминов в течение 14 дней (0,003 рибофлавина, 0,03 тиамина, 0,01 пиридоксина, 0,1 аскорбиновой кислоты). Третья группа крыс получала антиоксидант СОД в течение 14 дней.

СОД вводили забрюшинно с помощью инсулинового шприца ежедневно из расчета 0,04 мг/кг веса, предварительно эта доза разводилась в 2,5 мл физиологического раствора. Для сбора мочи каждую группу животных помещали в отдельные клетки-мочесборники. Суточное количество мочи, выделенное одной крысой, колебалось от 15 до 36 мл. В норме содержание уропорфиринов у здоровых животных составило от 12 до 16 нмоль/сут. Порфирины мочи определяли 1 раз в 7 дней с использованием отечественного спектрофотометра СФ-46А, предварительно обрабатывая мочу по Brugsh и Bermap в модификации Koskelo (1956). Расчеты производили по формуле Schwartz (1951).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 21 день после начала эксперимента отмечалось постепенное нарастание уропорфиринов в моче у крыс: 1) у всех подопытных с 7-9 суток наблюдалось повышение уропорфиринов; 2) с 14-15 суток – шерсть начинала приобретать рыжеватый оттенок, а также наблюдалась вялость животных; 3) с 20-21 дня некоторые крысы погибли. Показатели уропорфиринов у крыс, получавших СОД, вернулись к исходным 14-17 нмоль/сут ($p < 0,001$), а у крыс, получавших комплекс витаминов, показатели уропорфиринов остались без статистически значимых изменений. Контрольные крысы были вялы, отмечалось выпадение их волос, к 39-40 суткам они начинали погибать. Таким образом, в результате вскарммливания провоцирующими факторами у крыс была вызвана экспериментальная порфирия; нарушение порфиринового обмена выявлялось примерно через 21 день. Применение комплекса витаминов не вызвало значительного снижения уровня порфиринов в моче животных, в то же время использование препарата СОД привело к нормализации содержания уропорфиринов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обмен порфиринов и синтез гема – сложный, многоэтапный процесс, состоящий из множества окислительно-восстановительных реакций. При поздней кожной порфирии выявлено нарушение биосинтеза фермента уропорфириндекарбоксилазы, в результате чего реакция замедляется на стадии уропорфириногена III и активизируется синтез уропорфирина I, который нежелателен для нашего организма. Мы применили СОД для того, чтобы стабилизировать процессы свободно-радикального окисления в печени, поскольку часть ферментативных реакций осуществляется в системе микросомального окисления в печени, а супероксиддисмутаза входит в эту систему как средство, улавливающее «лишние» свободные радикалы. Быстро наступающее снижение активности

супероксиддисмутаза ведет к повышению (в 2-3 раза) содержания в сыворотке крови одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида, увеличению уровня железа, к деструкции мембранных липидов.

ВЫВОДЫ

1. Наше исследование подтвердило эффективность препарата СОД в экспериментальной ПКП, вызванной у животных.

2. Исследование показало, что использование препарата СОД у крыс в дозе 0,04мг/кг приводило к резкому снижению уровня порфиринов с тенденцией к полной нормализации, что свидетельствует о возможности использования препаратов СОД у больных ПКП в комплексной терапии.

- 1 Акимов ВГ, Лашманова АП. Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе фотоаллергических дерматозов. Сб. науч. тр. Свердл. мед.ин-та; 1987:110-116.
- 2 Акимов ВГ, Лашманова АП, Марзеева ГИ. Перекисное окисление липидов клеточных мембран при фотохимиотерапии. *Вестн дерматол* 1984;8:22-25.
- 3 Архипова ОГ, Зорина ЛА, Евлашко ЮП, Соркина НС. Изменения порфиринового обмена в отдаленном периоде интоксикации свинцом. Физиология и патология обмена порфиринов и гема. Материалы 2-го симпозиума. Таллин;1979:11-15.
- 4 Дубинина ЕЕ. Биологическая роль супероксидного анионрадикала и супероксиддисмутаза в тканях организма. *Успехи современной биологии* 1989;108(11):3-18.
- 5 Идельсон ЛИ. Нарушение порфиринового обмена в клинике. Ленинград, 1968:87.
- 6 Кузнецова НП, Панков БС, Чубарова АС, Кривошеев БН. Порфирии. Москва: Медицина, 1981:192.
- 7 Панков БС. Роль химических факторов в патогенезе поздней кожной порфирии. *Вестн дермат* 1968;12:21.
- 8 Salanca R, Olmms A, Pena M. The genetic baals of porphyria cutanea tarda: *Esp Arch Dermatol Res* 1985;1:8-12.
- 9 Misra HP, Fridovich I. The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin. *J Biol Chem* 1983;247:6960-6962.
- 10 Krauss GL, Simmons-O'Brien E, Campbell M. Successful treatment of seizures and porphyria. *Neurology* 1995;45(3):594-595.
- 11 Doss M. Alcohol Related Disease in Gastroenterology: Seits. Berlin 1985:232-252.

РОЗАМЕТ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РОЗАЦЕА

А.В. Самцов, А.В. Стаценко, В.Н. Плахов, Ю.Г. Горбунов, М.И. Юрчик

Розацеа – хроническое, рецидивирующее заболевание, как правило кожи лица, имеющее полиэтиологическую природу и характеризующееся стадийным течением.^{1,5,6}

Этиопатогенетически розацеа представляет собой ангионевроз преимущественно в зоне иннервации тройничного нерва, обусловленный различными причинами: конституциональной ангиопатией, нейровегетативными расстройствами, эмоциональными стрессами, нарушением гормонального равновесия, фокальной инфекцией, дисфункцией пищеварительного тракта.^{7,8} Наиболее часто у больных розацеа выявляются поражения желудочно-кишечного тракта (в 60-80% случаев) в форме хронического гастрита, хронического колита, хронического холецистита. Провоцирующими факторами служат прием внутрь возбуждающих средств, особенно алкоголя, горячей пищи, действие на кожу высоких и низких температур, солнечных лучей, паразитирование клеща *Demodex folliculorum*.^{2,5,6}

Выделяют эритематозную, папулезно-пустулезную и гипертрофическую стадии. Первая характеризуется преходящей эритемой, которая постепенно становится стойкой, во второй стадии на фоне эритемы образуются папулопустулезные элементы, телеангиэктазии. Третья стадия наблюдается у отдельных больных, у которых постепенно вследствие венозного застоя развивается гипертрофия подкожной клетчатки и сальных желез кончика и крыльев носа, в связи с чем он утолщается и приобретает бугристый вид (ринофима).

Присутствие клещей рода *Demodex folliculorum* в коже лица ранее рассматривалось в качестве основной причины возникновения розацеа. Впоследствии, по мере накопления данных многочисленных исследований, направленных на изучение иных механизмов развития розацеа, теория о патогенетической роли демодекса в значительной мере потеряла свое первоначальное значение. Во-первых, демодекс, являясь облигатным представителем флоры лица, как правило присутствует в коже здоровых людей, особенно пожилых. При этом *Demodex* зачастую имеется в незначительном количестве, а иногда даже отсутствует у больных розацеа. В связи с этим существует мнение, что, по-видимому, клинические характеристики розацеа зависят не столько от плотности заселения кожи клещом, сколько от выраженности воспалительной реакции в ответ на присутствие паразита. Степень же выраженности указанной реакции индивидуальна для каждого отдельного больного. Во-вторых, при люпоидной розацеа клещ или его части присутствуют лишь в единичных эпителиоидных гранулах, отсутствуя в остальных. Наконец, возможность достижения клинического излечения у больных розацеа при использовании терапии, не включающей акарицидные средства, свидетельствует о непричастности *Demodex folliculorum* к возникновению розацеа. Вместе с тем, формирование розацеа, возможно,

создает благоприятную почву для жизнедеятельности и размножения клеща, который, в свою очередь, способствует ухудшению клинической симптоматики заболевания, усиливая, в частности, интенсивность субъективных ощущений (зуд, парестезии и др.).

Лечение розацеа представляет собой сложную задачу и должно быть комплексным с учетом вероятной причины, патогенеза и симптоматики заболевания. Симптоматически в общей терапии назначают препараты кальция, ксантинола никотинат, доксиум в течение 1,5-2 месяцев. Широкое применение получил тетрациклин и его производные. Ввиду опосредованного влияния *Demodex folliculorum* на течение розацеа внутрь может назначаться метронидазол, а наружно кремы, содержащие метронидазол.^{3,4,5,6,7,8,9}

Установлено, что метронидазол усиливает защитные и регенераторные функции слизистой оболочки желудка и кишечника и оказывает выраженный противоотечный эффект. Препарат обладает бактериостатическим действием в отношении грамотрицательных анаэробных палочек, а также антипаразитарным в отношении *Demodex folliculorum*. Существует точка зрения, что метронидазол, воздействуя на вегетативную нервную систему и стимулируя ее адренергические структуры, уменьшает застойные явления, эритему и даже телеангиэктатические изменения. Эффективность препарата при розацеа, кроме того, объясняют его влиянием на клеточно-опосредованный иммунитет. Установлено, что метронидазол в синергизме с пальмитолойной кислотой, содержащейся в коже человека, подавляет функциональную активность нейтрофилов, тем самым, снижая продукцию последними медиаторов воспаления.^{3,5}

Для наружного лечения в зависимости от остроты процесса применяются примочки, взбалтываемые взвеси, кремы, а по мере стихания воспалительных явлений – средства, обладающие выраженным разрешающим и антипаразитарным действием.

К числу новых препаратов, обладающих активностью против *Demodex folliculorum*, относится «Розамет» производства Хорватии. Действующим началом препарата является метронидазол. «Розамет» выпускается в виде крема, 1 грамм которого содержит 10 мг метронидазола.

Мы изучали эффективность и переносимость препарата «Розамет» в форме крема в составе комплексной терапии различных форм розацеа. При этом оценивалась динамика объективных симптомов (эритема, шелушение, пустулизация, наличие телеангиэктазий). Учитывалось мнение больных об эффективности препарата и удобстве применения, а также наличие побочных явлений.

Под нашим наблюдением находилось 25 больных (18 женщин и 7 мужчин) в возрасте от 38 до 65 лет (рис.1).

Эритематозная стадия розацеа отмечалась у 9 пациентов, папулезно-пустулезная стадия – у 16 больных (табл.1).

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

А.В. Самцов,
А.В. Стаценко,
В.Н. Плахов,
Ю.Г. Горбунов,
М.И. Юрчик

Рисунок 1 Распределение по возрасту больных розацеа, получавших в комплексной терапии крем «Розамет».

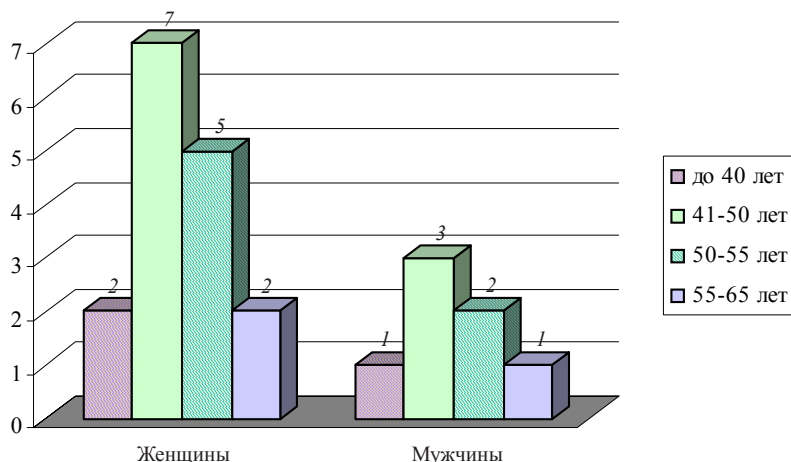
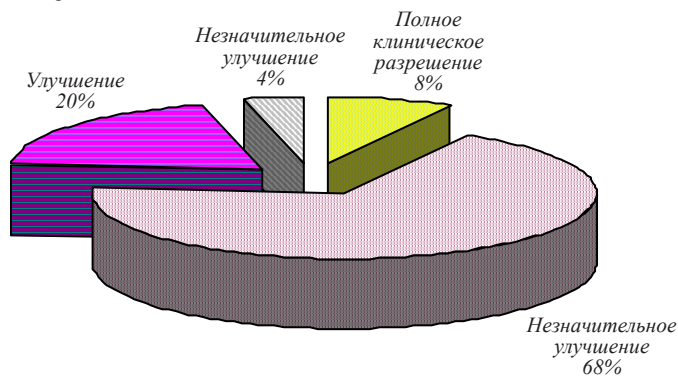


Таблица 1 Распределение больных по стадиям заболевания

Количество больных	Стадии розацеа		
	эритематозная	папулезно-пустулезная	гипертрофическая
Женщины	7	11	-
Мужчины	2	5	-

Рисунок 2 Результаты комплексной терапии больных розацеа с использованием крема «Розамет».



Длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 3 лет. У 6 пациентов *Demodex* был обнаружен в коже лица в значительном количестве, у остальных пациентов – в небольшом количестве. Лишь у одного пациента *Demodex folliculorum* не был обнаружен.

Больные получали лечение ксантинола никотинатом по 0,3 г три раза в сутки, доксицином по 1 таб. (0,25 г.) три раза в сутки. При наличии эндокринных нарушений и заболеваний желудочно-кишечного тракта проводилась одновременная коррекция выявленной сопутствующей патологии. Наружно на начальных этапах до стихания острых воспалительных явлений на очаги поражения применялся противовоспалительный крем Унны, а впоследствии крем «Розамет», который наносился 1 раз в день в курсовой дозе от 25 до 50 грамм.

Переносимость препарата была удовлетворительной. У 32% (8 человек) больных отмечались незначительно выраженное жжение, слабый зуд, усиление эритемы. При этом у 6 из них указанные явления самостоятельно исчезали на 3-5 день применения препарата, а у 2 больных – на 7-8 сутки.

В результате проводимого лечения на 20-30 сутки терапии у 2 пациентов высыпания разрешились полностью, у 17 пациентов (68%) наступило значительное клиническое улучшение, у 5 пациентов – отмечалось улучшение процесса, и у 1 пациента – незначительное клиническое улучшение (рис.2).

Таким образом, наш опыт применения крема «Розамет» в комплексной терапии розацеа свидетельствует об эффективности и удобстве применения этого препарата для лечения различных форм розацеа и может быть рекомендован для широкого использования с учетом индивидуальной переносимости.

- 1 Кудрина МИ, Потекаев НН, Потекаев СН, Львов АН. К клинике розацеа. Сообщение 2. *Вестн дерматол и венерол* 1998; 3: 20-22.
- 2 Кудрина МИ, Потекаев НН, Потекаев СН, Львов АН. Современные представления о патогенезе розацеа. *Вестн дерматол и венерол* 1998; 2: 16-21.
- 3 Кудрина МИ, Потекаев НН, Потекаев СН, Львов АН. Терапия розацеа. Сообщение 3. *Вестн дерматол и венерол* 1998; 4: 16-20.
- 4 Кулага ВВ, Романенко ММ. Лечение болезней кожи. Луганск: Поли-бланк, 1996: 415 с.
- 5 Павлов СТ, Шапошников ОК, Самцов ВИ, Ильин ИИ. Кожные и венерические болезни: Учебник /Под ред. О.К. Шапошникова. М.: Медицина, 1985: 368 с.
- 6 Потекаев НН. Розацеа. Санкт-Петербург, 2000.
- 7 Рыжкова ЕИ. Клинико-морфологические особенности, патогенез и лечение розацеа: Автореф дис ... д-ра мед наук М., 1976: 17 с.
- 8 Самцов АВ. Розацеа. Розацеаподобный дерматит. Основы дерматовенерологии в вопросах и ответах. Санкт-Петербург, 2000: 123-125.
- 9 Шахнес ИЕ, Кепкер ЯБ. Опыт лечения розацеа и периорального дерматита трихолопом. *Вестн дерматол и венерол* 1985; 3: 55-57.

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ОРГАНИЗМА РАБОТНИКОВ ТЕПЛИЦ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С БИОПРЕПАРАТАМИ

Я.Г. Петунова, С.И. Данилов, В.И. Свидовый

SENSIBILIZATION OF AN ORGANISM OF THE WORKERS OF HOTHOUSES CONTACTING TO BIOLOGICAL PREPARATIONS

Y.G. Petunova, S.I. Danilov, V.I. Svidovy

SUMMARY: The examination of a status of health of the workers of hothouse facilities is carried out with the purpose of definition of a role of biological drugs used for a guard of cultural plants from the wreckers in shaping of allergic statuses. The level of a sensibilization of an organism at use of chemical and biological methods of a guard of plants was studied by production of immunological responses - response of inhibition of migration of leucocytes and response degranulation of basophils. Fixed, that the biological drugs used for a guard of plants, have less expressed sensitizing effect, than chemical, whereas at their collateral application the level of a sensibilization considerably will increase.

Keywords: a sensibilization of an organism, biological preparation.

РЕЗЮМЕ: Проведены исследования состояния здоровья работников тепличных хозяйств с целью определения роли биологических препаратов, используемых для защиты культурных растений от вредителей, в формировании аллергических состояний. Уровень сенсibilизации организма при использовании химических и биологических методов защиты растений изучался путем постановки иммунологических реакций – реакции торможения миграции лейкоцитов и реакции дегрануляции базофилов. Установлено, что биологические препараты, используемые для защиты растений, обладают менее выраженным сенсibilизирующим эффектом, чем химические, тогда как при их совместном применении уровень сенсibilизации значительно возрастает.

Ключевые слова: сенсibilизация организма, биопрепарат.

ВВЕДЕНИЕ

Использование биологических препаратов для защиты культурных растений обладает рядом преимуществ по сравнению с химическими методами: они менее токсичны, не обладают кумулятивным эффектом, их использование обходится значительно дешевле. Вместе с тем, влияние, оказываемое биологическими средствами защиты растений на организм работников, особенно с учетом микроклиматических условий работы в тепличных хозяйствах, практически не изучалось. Целью нашего исследования явилось определение возможной роли биопрепаратов в формировании аллергических состояний, в том числе дерматозов, у данной категории работников. Были поставлены следующие задачи: оценить гигиенические условия технологического процесса при выращивании овощей в условиях защищенного грунта и их влияние на формирование дерматозов; изучить технологический цикл применения биопрепаратов в тепличных хозяйствах на примере клеща – фитосейулюса; провести сравнительную оценку сенсibilизации организма работающих при использовании пестицидов и биопрепаратов; проанализировать ЗВУТ, клинические формы дерматозов у работников теплиц, контактирующих с биопрепаратами.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились работники тепличных хозяйств Ленинградской области. Основную группу обследуемых (94 человека) составили рабочие овощеводческих бригад, в том числе бригад по разведению биологических методов защиты растений, имеющих производственный стаж не менее 5 лет. Контрольную группу (25 человек) составил

административно-хозяйственный персонал, не связанный с работой в теплицах. Исследование параметров микроклимата: температуры, относительной влажности, скорости движения воздуха (выполнено 248 измерений) проводилось при помощи аспирационного психрометра Ассмана и термоанометра типа ТАМ-1. Гигиеническая оценка полученных результатов проводилась в соответствии с СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений». Изучались условия труда при применении наиболее употребляемых пестицидов: карбофос, фосфамид, кельтан, поликарбацин. Пробы воздуха отбирались в зоне дыхания работающих в различные сроки после обработки пестицидами (спустя 24 и 48 часов). Изучались показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности в течение 3-х лет (с 1997 по 2000 год). Выкопировка данных производилась по личным карточкам работников (учетная форма Т-2). Выкопировка сведений о ЗВУТ производилась с листов нетрудоспособности. При анализе заболеваемости использовались данные анкет по оценке состояния здоровья.

Показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности рассчитывались на 100 работающих с учетом возраста, пола, стажа работы. Изучались структура и уровень заболеваемости, продолжительность и средняя длительность 1 случая нетрудоспособности по общепринятым методикам.⁴

Для выявления сенсibilизации организма работников при использовании химических и биологических методов защиты растений проводились иммунологические исследования постановкой реакции торможения миг-

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова
Я.Г. Петунова,
С.И. Данилов,
В.И. Свидовый

Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov
Y.G. Petunova,
S.I. Danilov,
V.I. Svidovy

рации лейкоцитов (РТМЛ) по общепринятой методике⁷ и реакции дегрануляции тучных клеток (РДБ) по Шварцу.² Реакция торможения миграции лейкоцитов считалась положительной при отличии результата в опыте по сравнению с контролем более чем на 30%. Реакция дегрануляции базофилов принималась как положительная, если процент реагирующих клеток превышал 15%.

Сравнение величин стабильных показателей проводилось путем определения t-критерия достоверности для малой выборки.^{6,7,10}

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гигиеническая оценка особенностей производства овощей в условиях защищенного грунта позволила установить, что основными неблагоприятными факторами при работе тепличниц, занятых выращиванием овощей (огурцов, томатов, баклажанов и др.) при выполнении ими немеханизированных операций сельскохозяйственных работ являются: 1) тяжелый физический труд; 2) высокий температурно-влажностный режим с минимальной подвижностью воздуха, выраженные колебания температуры в различные сезоны года; 3) длительное сохранение в воздухе рабочей зоны высоких концентраций применяемых химических средств защиты растений.

Для химической защиты растений в теплицах широко используют пестициды: фосфорорганические – карбофос, фосфамид, ДДВФ; хлороорганические – акрекс, актеллик, амбуш, хлорокись меди и др. Проведенные нами измерения содержания пестицидов в воздухе рабочей зоны показали, что концентрация веществ превышает ПДК через 20 часов в 4-5 раз, а через 24 часа – в 2-4 раза. Кроме того, обработка растений в большинстве случаев ведется без применения средств индивидуальной защиты, что увеличивает риск появления аллергодерматозов.

Для выявления сенсибилизации у работников защищенного грунта при совместном использовании химических и биологических методов защиты растений было проведено клиничко-лабораторное обследование работников блочных теплиц, имеющих производственный контакт с пестицидами и фитосейулюсом не менее 5 лет. Контролем служила группа практически здоровых лиц, не контактирующих с ядохимикатами. В качестве аллергенов были испытаны пестициды, широко применяемые в теплицах: фосфамид, кельтан, хлорофос, поликарбацин, а также биопрепарат клеща – фитосейулюса. Результаты исследования представлены в таблице.

Полученные при иммуноаллергологическом обследовании большинства работников теплиц положительные результаты в РТМЛ и РДБ с использованием в качестве аллергенов пестицидов и биопрепаратов свидетельствуют о специфических иммунологических сдвигах в организме тепличниц. Био-

препараты в меньшей степени, чем пестициды, являются сенсибилизаторами организма. При совместном использовании пестицидов, в том числе и в малых концентрациях, и биопрепаратов, что предусмотрено в программе комплексной защиты тепличных культур от вредителей и болезней, сенсибилизирующее действие на организм работниц возрастает.

Для выяснения структуры и клинических особенностей заболеваний кожи проводились профилактические осмотры рабочих и наблюдение выявленных больных. На первом месте по частоте встречающихся изменений кожи были эпидермозы (12,5%), клиническая картина которых характеризовалась значительной сухостью кожи кистей, умеренным мелкопластинчатым шелушением без выраженных воспалительных изменений и инфильтрации, иногда на этом фоне отмечались трещины по ходу естественных складок кожи. Аллергический дерматит наблюдался в 7,7% случаев, экзема – в 5%. Наибольшую группу составили овощеводы с простыми контактными дерматитами (9,8%). В структуре заболеваемости тепличниц аллергические заболевания (аллергический дерматит, экзема, бронхиальная астма) составляют в среднем 6,1%, у работниц контрольной группы аллергических заболеваний не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

К основным факторам производственного характера, отрицательно действующим на здоровье работников теплиц, относятся влажный малоподвижный воздух, насыщенный биологически активными веществами и микроорганизмами, неблагоприятный микроклимат, физическое и нервное напряжение. Контакт с производственными аллергенами, среди которых ведущее место занимают пестициды (особенно в малых концентрациях), минеральные и органические удобрения, биологические препараты, приводит к сенсибилизации организма, развитию частых аллергических заболеваний.⁶ Современные производства выращивания овощей характеризуются преимущественным воздействием химических факторов малой интенсивности, которые обладают раздражающим, аллергенным, токсическим эффектами и вызывают изменения иммунной реактивности организма. За последние десятилетия отмечается рост числа профессиональных аллергических заболеваний кожи (до 93% от профессиональных дерматозов), нередко протекающих с определенными особенностями клинической картины.⁹ При изучении иммунобиологической реактивности организма в различных нозологических группах тепличниц авторами было установлено, что имеются признаки угнетения реактивности даже у практически здоровых работниц. Отмечалась повышенная микробная обсемененность кожных покровов, в том числе микробами условно-патогенных форм (кишечная палочка, гемолитический стрептококк и др.), угнетение комплементарной и общей гемолитической активности сыворотки крови, снижение титров нормальных антител, угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови.^{3,5}

Сенсибилизация, выявляемая у обследованных тепличниц, проявляется в основном гиперчувствительностью замедленного (или смешанного) типа, что характерно для большинства аллергозов как химической, в том числе пестицидной, так и биологической этиологии.^{1,2,4}

Таблица Количество положительных аллерготестов среди работников теплиц, контактирующих с химическими и биологическими средствами защиты растений

Название препарата	Число лиц с положительными результатами			
	РТМЛ		РДБ	
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%
Фосфамид	68	72,3	28	29,8
Кельтан	59	62,7	15	16
Хлорофос	76	80,6	18	19,1
Поликарбацин	67	71,3	31	33
Биопрепарат (фитосейулюс)	43	45,7	9	9,6
Фосфамид + фитосейулюс	86	91,5	36	38,3
Поликарбацин + фитосейулюс	84	89,4	39	41,5

ВЫВОДЫ

1. Факторы производственной среды теплиц (тяжелый физический труд, высокий температурно-влажностный режим с минимальной подвижностью воздуха, выраженные колебания температуры в различные сезоны года, длительное сохранение в воздухе рабочей зоны высоких концентраций применяемых химических средств защиты растений) неблагоприятно влияют на состояние здоровья овощеводов.

2. При использовании биопрепаратов частота положительных результатов РТМЛ и РДБ меньше, чем при использовании пестицидов на 17-34,9 и 5,2-23,4% соответственно. Совместное использование биопрепаратов и пестицидов увеличивает частоту положительных аллерготестов на 8,8-10,9 и 5,3-8,5% соответственно.

3. Положительные результаты аллергологического обследования работников для определения сенсибилизирующего действия химических и биологических препаратов свидетельствует о специфических иммунологических сдвигах в организме, протекающих как гиперчувствительность замедленного и немедленного типа.

4. Малые концентрации пестицидов, определяемые технологическими условиями при совместном их использовании с биопрепаратами, не снижают риск появления аллергических реакций у обслуживающего персонала.

- 1 Адо А. Общая аллергология. М.: Медицина, 1970: 543.
- 2 Алексеева ОГ, Дуева ЛА. Аллергия к промышленным химическим соединениям. М.: Медицина, 1978: 271.
- 3 Горобчук ВГ. ЗВУТ рабочих и служащих теплично-парникового хозяйства. *Советское здравоохранение* 1980; 7: 24-27.
- 4 Долгов АП, Рагайлин ВИ, Цыркунов ЛП. Профессиональные дерматозы. Киев: Здоров'я, 1969: 185.
- 5 Золотникова ГП, Сомов БА. О роли пестицидов малой концентрации в развитии аллергических заболеваний у работников теплиц. *Советская медицина* 1982; 3: 113-115.
- 6 Лакин ГФ. Биометрия. М. Высшая школа. 1980: 293.
- 7 Лакин ГФ. Биометрия. М. Высшая школа. 1990: 352.
- 8 Некрасова ТС. Микозы стоп у рабочих сельскохозяйственного производства. Автореф дис... канд мед наук, М 1989: 26.
- 9 Ноткин ЕЛ. Статистика в гигиенических исследованиях. Под ред. А.А.Мернова. М.: Медицина, 1965: 272.
- 10 Плохинский НА. Биометрия. М. Изд. МГУ. 1970: 367.
- 11 Свидовый ВИ, Фролов ВВ, Лучкевич ТС. Гигиеническая оценка условий труда и состояние здоровья работниц защищенного грунта. *Гигиена и санитария* 1991; 7: 28-31.
- 12 Федоров СМ, Измерова НИ, Селицкий ГД, Иванова ЛА, Левин ММ. Особенности клиники, патогенеза и профилактики современных форм проф. дерматозов. *Вестник дерматолога* 1996; 6: 29-31.
- 13 Яговдик НЗ, Комов ОН, Дюба ВМ и др. Справочник по профессиональным болезням кожи. Минск, 1981: 176 с.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КРЕМА НИЗОРАЛ
В ТЕРАПИИ ДЕРМАТОМИКОЗОВ

А.В. Сухарев, А.В. Стаценко, В.Н. Плахов

Широкое распространение кожных заболеваний, вызываемых различными видами грибов (дерматомикозов), приводящих к существенному ухудшению качества жизни больных, диктует постоянную необходимость поиска эффективных наружных антимикотических средств. В настоящее время на прилавках аптек имеется большое количество фунгицидных препаратов, среди которых, к сожалению, не все достаточно эффективны в отношении большинства дерматомикозов, хорошо переносятся пациентами и не всегда удобны в постоянном применении.

Не стоит забывать и о том, что наружные противогрибковые средства должны удовлетворять следующим требованиям: фунгицидное действие на широкий спектр; быстрое начало лечебного действия; продолжительное лечебное действие; противовоспалительный эффект; возможность безопасного применения при больших очагах поражения и противопоказаниях к системной терапии (отсутствии системных эффектов).

Поэтому важной задачей практических врачей-дерматологов является помочь пациентам, страдающим какой-либо формой грибковых поражений кожи, в выборе оптимального эффективного фунгицидного средства для скорейшего достижения гарантированного положительного клинического эффекта. Зачастую больные грибковыми поражениями кожи, неоднократно пройдя курс лечения наружными противогрибковыми препаратами, отмечают недостаточную их эффективность ввиду неполного разрешения грибковых поражений или возникновения рецидивов заболевания. В конечном итоге такие пациенты вообще теряют уверенность в эффективности противогрибковой терапии, испытывают чувство тревоги и раздражения, неприязнь к врачебному персоналу. Все это может осложняться прогрессирующим поражением ногтевых пластинок, возникновением микозной сенсibilизации и развитием вторичного иммунодефицитного состояния организма.

Нами был выбран «Низорал» (ЯНСЕН, Бельгия) в форме 2% крема для проведения исследования как препарат, обладающий всеми перечисленными качествами.

Основным действующим началом препарата является кетоконазол, представляющий собой синтетическое производное имидазолдиоксолана и обладающий широким фунгицидным (микостатическим) действием против дерматофитов (*Trichophyton* sp., *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* sp.), дрожжеподобных грибов рода *Candida* (преимущественно *Candida albicans*) и *Pityrosporum* sp. Имеющееся противовоспалительное свойство «Низорала» обусловлено его лекарственной формой в виде крема, что является важным фактором при амбулаторном лечении.

Кроме того, за счет сродства к кератинизированным тканям, «Низорал» крем накапливается в эпидермисе и действует после отмены как минимум в течение 72 часов.

Целью исследования была оценка эффективности 2% крема «Низорал» при различных дерматомикозах, поддающихся терапии местными средствами.

Эффективность терапии мы оценивали на основании следующих критериев: клиническое выздоровление, значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта, результатов микроскопического и культурального исследований, побочное действие.

При этом оценивались такие показатели как динамика гиперемии, шелушения, гиперкератоза, инфильтрации кожи, чувства зуда, наличие или отсутствие мицелия при микроскопии в очагах поражения и рост возбудителей на культуральной среде. Учитывалось также мнение больных об эффективности препарата и удобстве применения.

Под нашим наблюдением находились 30 больных (22 мужчины и 8 женщин) в возрасте от 31 до 75 лет с различными дерматомикозами (табл. 1, 2). Микологический диагноз во всех случаях был подтвержден микроскопическим и культуральными методами.

Длительность заболевания у пациентов колебалась от 2 месяцев до 11 лет.

Площадь микозного поражения колебалась от 0,5% до 12% поверхности тела больных.

Все пациенты получали лечение в виде наружной монотерапии 2% кремом «Низорал» в течение 2-6,5 недель. Длительность терапии зависела от вида возбудителя, клинической формы заболевания, локализации и распространенности поражения кожи.

Схема терапии для всех пациентов была одинаковой. Крем «Низорал» наносили на очаги поражения и прилегающие к ним области 1 раз в сутки. Курсовая доза также зависела от клинической формы и площади микозного поражения и составила по результатам исследования от 30 до 120 грамм.

Переносимость препарата была хорошей и большинство пациентов отметили, что крем «Низорал» удобен в применении. Только в одном случае отмечался умеренный зуд в области применения крема, который исчез самостоятельно через 6 суток без отмены препарата.

По окончании лечения через 7-10 суток всем пациентам выполнялись повторные микроскопическое и культуральное исследования.

В группе больных отрубевидным лишаем у всех пациентов улучшение и выраженное улучшение отмечалось на 8-12 сутки, клиническое выздоровление наступило на 14-22 сутки.

У 8 больных (66,7%) микозом гладкой кожи (рубромикозом), улучшение наступило на 8-10 сутки, а клиническое выздоровление — на 20-25 сутки, подтвержденное культуральным методом через 30 дней после окончания лечения. У 4 больных (33,3%) микозом гладкой кожи (рубромикозом) улучшение наступило на 13-15 сутки, а клиническое выздоровление — на 26-28 сутки, также подтвержденное культуральным исследованием (отсутствие роста на питательной среде через 30 суток после окончания лечения).

Таблица 1 Распределение больных по возрасту

Пол/возраст	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61-75 лет	Всего
Мужчины	7	9	4	2	22
Женщины	2	3	2	1	8

Таблица 2 Распределение больных по диагнозам

Диагноз	Количество больных, абс.	%
Отрубевидный лишай	7	23,3
Микоз гладкой кожи (рубромикоз)	12	40,0
Паховая эпидермофития	4	13,3
Кандидозное поражение кожи	3	10,0
Эпидермофития стоп	4	13,3

При лечении больных с паховой эпидермофитией у 3 больных (75%) улучшение и выраженное улучшение наступило на 20-23 сутки, на 28-30 сутки сохранилось лишь незначительное шелушение в очагах поражения, а на 32-37 сутки отмечалось клиническое выздоровление. При повторном культуральном исследовании через 30 суток мицелий патогенных грибов не был обнаружен во всех случаях.

У 2 (50%) пациентов с эпидермофитией стоп улучшение отмечалось только к концу 28-30 суток, клиническое выздоровление наблюдалось после 42-47 суток лечения у всех 4 пациентов с отсутствием роста возбудителей при повторном культуральном исследовании.

Все больные с кандидозным поражением отмечали исчезновение зуда уже на 4-е сутки, а в посевах кандиды не определялась на 14 сутки ни у одного из пациентов.

Таким образом, учитывая все преимущества «Низорала» при местной терапии дерматомикозов, а также полученные результаты исследования можно говорить о креме «Низорал», как о препарате с высокой эффективностью, безопасном и удобном в применении для терапии дерматомикозов различных форм и площади поражения кожи. Наши наблюдения свидетельствуют о хорошей переносимости препарата и позволяют рекомендовать крем «Низорал» для широкого применения не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях.

Кафедра микробиологии
Военно-медицинской
академии

В.Б. Сбойчаков,
А.М. Иванов,

Кафедра кожных и
венерических болезней
Военно-медицинской
академии

И.Н. Теличко,
А.Ю. Щербук

НИИ эпидемиологии и
микробиологии им.
Пастера

В.Н. Вербов,
Е.А. Голованова

Научно-
исследовательский
рентгенорадиологический
институт

В.Б. Климович,
И.Ю. Крутецкая

Городской кожно-
венерологический
диспансер

Т.С. Смирнова,
А.Н. Проценко,
И.В. Литвиненко

Кафедра неврологии и
нейрохирургии СПбГМУ
им. акад. И. П. Павлова
Готовчиков А.А.

Department of Microbiology
of the Medical Military
Academy

V. B. Sbochakov,
A. M. Ivanov

Dept. of skin and venereal
Diseases Medical Military
Academy

I. N. Telichko,
A. U. Scherbuk

Pasteur Institute

V. N. Verbov,
E. A. Golovanova

St. Petersburg
Central Research
Rentgenoradiological
Institute

V. B. Klimovich,
I. J. Krutetskaja

St. Petersburg
Center for Dermatological
& Venereal Diseases

T. S. Smirnova,
A. N. Protsenko,

I. V. Litvinenko

Dept. of Neurology Pavlov's
State Medical University
A. A. Gotovchikov

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ АНАЛОГОВ ТРЕПОНЕМНЫХ АНТИГЕНОВ В ДИАГНОСТИКЕ РАННЕГО НЕЙРОСИФИЛИСА

В.Б. Сбойчаков, А.М. Иванов, И.Н. Теличко, В.Н. Вербов, Е.А. Голованова,
В.Б. Климович, И.Ю. Крутецкая, Т.С. Смирнова, А.Н. Проценко,
И.В. Литвиненко, А.Ю. Щербук, А.А. Готовчиков

THE USE OF ARTIFICIAL ANALOGUES OF TREPONEMA ANTIGENS FOR EARLY NEUROSYPHILIS DIAGNOSTICS

V. B. Sbochakov, A. M. Ivanov, I. N. Telichko, V. N. Verbov, V. B. Klimovich,
E. A. Golovanova, I. J. Krutetskaja, T. S. Smirnova, A. N. Protsenko,
I. V. Litvinenko, A. U. Scherbuk, A. A. Gotovchikov

SUMMARY: The enzyme immunoassay (EIA) was used for testing of 23 syphilis patients, including 5 patients with clinical signs and laboratory confirmation of neurosyphilis. All patients sera were tested in EIA for antibodies to treponemal antigens 15 kD, 17 kD, 41 kD and 47 kD. Antibodies to two or more *T. pallidum* antigens were detected in all sera samples. The results of tests performed on cerebrospinal fluid were negative in all patients without neurological lesions. At the same time in patients with neurosyphilis antibodies to treponemal antigen, mainly 17 kD, were revealed in the cerebrospinal fluid. Our modification of ELISA can be recommended for confirmation of early forms of neurosyphilis.

Keywords: neurosyphilis, antibodies, antigens, serological diagnostics.

РЭЗЮМЕ: В методе иммуноферментного анализа обследованы 23 больных сифилисом, из них 5 с клиническими и лабораторными проявлениями нейросифилиса. В сыворотке крови всех больных изучалось присутствие антител, направленных к антигенам возбудителя сифилиса 15, 17, 41 и 47 кД. Обнаружено, что у всех больных присутствовали сывороточные антитела к двум и более трепонемным антигенам. В цереброспинальной жидкости больных сифилисом без поражения нервной системы антитела не выявлялись. В цереброспинальной жидкости больных нейросифилисом выявлены антитела преимущественно к антигену *T. pallidum* 17 кД. Предлагается использовать разработанную модификацию ИФА для верификации раннего нейросифилиса.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемическая ситуация с инфекциями, передаваемыми половым путем в последние годы приобретает угрожающий характер. Особенно напряженной продолжает оставаться ситуация с заболеваемостью сифилисом.⁴ Показатель заболеваемости сифилисом в 1999 году составил 186,7 на 100 тыс. населения, что превышает показатель 1989 года в 43 раза.⁴ За последние годы уровень официально регистрируемой заболеваемости сифилисом по сравнению с серединой 90-х годов характеризовалась некоторым снижением. Тем не менее, динамика изменения темпов роста отдельных форм сифилиса, а также научные исследования позволяют прогнозировать очередной рост заболеваемости.^{4, 5}

Сифилис – общее инфекционное заболевание, сопровождающееся поражением всех органов и систем организма, в том числе центральной и периферической нервной системы.^{2, 6, 7} За период с 1995 по 1999 годы, на фоне роста заболеваемости сифилисом, появились и продолжают диагностироваться все новые случаи симптомного нейросифилиса.^{4, 3} Прогноз свидетельствует, что заболеваемость сифилисом нервной системы будет возрастать примерно на 15-25% в год и к 2005 году превысит нынешний уровень в 2,3 раза.³

Существенное значение в диагностике любой формы нейросифилиса имеет лабораторное исследование цереброспинальной

жидкости (ЦСЖ). Цитологические и общеклинические исследования ЦСЖ позволяют говорить лишь о наличии воспалительных изменений, не указывая на этиологию патологии. В этой связи возрастает необходимость использования и разработки других высокоинформативных способов диагностики сифилиса.^{4, 8, 9}

К настоящему времени известен ряд методов серологического тестирования ЦСЖ. Это реакции с кардиолипидными антигенами (VDRL, RPR, РСК), реакция пассивной гемагглютинации (ППГА), реакция иммунофлюоресценции с неразведенной ЦСЖ (РИФц.), иммуноферментный анализ (ИФА).^{5, 9, 10, 11}

Согласно современным представлениям, решающим в постановке диагноза нейросифилиса является доказательство интратекальной продукции противотрепонемных иммуноглобулинов.^{12, 13, 14} В настоящее время доказательство автономного синтеза специфических антител основывается на двух принципиальных подходах. При первом подходе изначально предполагается возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер в ликвор сывороточных иммуноглобулинов класса G. При этом концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови должна превышать, при отсутствии интратекального синтеза, концентрацию этих же иммуноглобулинов в ликворе в 320-1200 раз.¹⁴

В случае нейроинфекции – формируется пул антигепродуцирующих клеток внутри нервной системы, обуславливающий уменьшение соотношения концентраций (титров) специфических иммуноглобулинов в сыворотке и ЦСЖ. Выявление подобного снижения иммуноглобулиновых коэффициентов рассматривается как подтверждение поражения нервной системы.^{14, 15} Методы, предполагающие полуколичественное сравнение специфических иммуноглобулинов, несмотря на более раннее появление и более длительное изучение, остаются достаточно сложными в постановке и противоречивыми при интерпретации получаемых результатов.^{14, 16}

Во втором подходе, который в настоящее время недостаточно изучен, диагностическая задача состоит в верификации качественного различия по показателям специфической активности различных биологических жидкостей.¹⁴ При этом определяется спектр антигенов возбудителя, проявляющих иммунореактивность по отношению к сыворотке крови и ЦСЖ. В случае обнаружения различия в спектрах специфической активности сыворотки крови и ЦСЖ, делается заключение об автономном антителигенезе внутри нервной системы, что подтверждает ее поражение.¹⁴ По данным иммуноблота, описанным в литературе при исследовании ЦСЖ больных нейросифилисом выявляются более интенсивные полосы в 45-48 и 12-14 кД.¹⁴ В тоже время, данный метод является сложным в исполнении, требует высокой квалификации лаборантов, отличается высокой трудоемкостью, в связи с чем не доступен для широкого практического использования. Кроме того, остается множество вопросов, касающихся действительной диагностической информативности выявления противотрепонемных антител при использовании индивидуальных микробных антигенов.

С целью определения диагностической информативности второго методического подхода был использован модифицированный ИФА с сывороткой крови и ЦСЖ больных. Модификация анализа заключалась в выявлении специфических антител, направленных к отдельным антигенам возбудителя сифилиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 23 больных сифилисом в возрасте от 14 до 65 лет. Средний возраст 27 лет. Структура обследованных больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Основной диагноз	Количество обследованных больных
Сифилис первичный серопозитивный	1
Сифилис вторичный рецидивный	6
Сифилис ранний скрытый	10
Сифилис поздний скрытый	1
Серорезистентность	5
Итого:	23

Диагноз сифилиса у всех больных был установлен на основе анамнеза, данных клинического и лабораторного обследования, а также подтвержден положительными реакциями в стандартных серологических тестах (реакция связывания комплемента с кардиолипиновым и культуральным трепонемным антигенами, микрореакция преципитации с кардиолипиновым антигеном, реакция иммунофлюоресценции с абсорбцией).

Основываясь на результатах лабораторных исследований ликвора, включающих общеклинические методы и серологические реакции, мы посчитали целесообразным разделить обследуемых на три группы:

1. Первая группа (n=5): резко положительные результаты тестирования в РСК с двумя антигенами и РИФц, что позволяло верифицировать диагноз раннего нейросифилиса (без указания клинической формы);

2. Вторая группа (n=12): отрицательные результаты тестирования в РСК и РИФц, позволяющие исключить специфическое поражение центральной нервной системы;

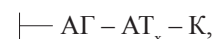
3. Третья группа (n=6): отрицательные результаты тестирования в РСК при резкой позитивности РИФц, что вызывало трудности в определении факта поражения ЦНС или ее интактности.

В последующем оценка результатов исследования проводилась отдельно для каждой из вышеперечисленных групп.

Рекомбинантные аналоги антигенов *T.pallidum* были получены в научно-производственной фирме “Диапроф-Мед” (Киев, Украина). Антигены представляют собой белки, полученные генноинженерным способом на основе культуры *E.coli*. Были исследованы антигены, соответствующие природным антигенам возбудителя сифилиса с молекулярной массой 15, 17 и 47 кД.

В качестве аналога антигена 41 кД использовали синтетический пептид. Химический синтез пептида, соответствующего антигенной детерминанте из области N-конца трепонемного антигена с молекулярной массой 41кД (последовательность аминокислот в естественном белке 23-51) был осуществлен в лаборатории химии пептидов НИИ особо чистых биопрепаратов (ОЧБП), г.С.-Петербург (заведующий лабораторией д.х.н., профессор О.А.Кауров) ведущим научным сотрудником к.х.н. А.А.Колобовым.

Для выявления антител к возбудителю сифилиса была использована модель твердофазного иммуноферментного анализа следующего вида:



где:

- | — твердая фаза (полистирол);
- AG — иммобилизованный трепонемный антиген;
- AT_x — антитела, выявляемые в сыворотке крови или ликворе;
- K — конъюгат: антитела к иммуноглобулинам человека, меченные ферментом.

Твердой фазой во всех вариантах ИФА служили 96-луночные плоскодонные планшеты из полистирола (Costar, США).

При постановке ИФА использовались следующие реагенты:

– 0,02 М 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 исследуемых биологических жидкостей и приготовления рабочего раствора конъюгата использовался фосфатно-солевой буфер,

содержащий 0,15 М хлористого натрия и с добавлением 0,1% твин-20 (ФСБ);

– 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 использовали пероксидазные конъюгаты на основе моноклональных антител, направленных к изотипспецифичным эпитопам IgM, IgG1, IgG3 и IgG4 иммуноглобулинов. Все моноклональные конъюгаты были получены в лаборатории гибридомных технологий ЦНИИ рентгенорадиологии МЗ РФ (руководитель д.м.н. Климович В.Б.). Рабочие разведения этих реагентов были рекомендованы производителем и составили: для анти-IgG1 антител – 1:4000, для анти-IgG3 антител – 1:2000, для анти-IgG4 антител – 1:3000, для анти-IgM антител – 1:3000.

Раствор антигена вносили по 100 мкл в лунки планшета и оставляли при 4°C на 24 часа. После адсорбции планшеты промывали внесением в каждую лунку по 200 мкл раствора ФСБ.

Затем в лунки помещали по 100 мкл исследуемых сывороток в разведении 1:10, приготовленным на ФСБ. Оптимальное для постановки анализа разведение ЦСЖ предстояло выяснить в ходе данного исследования. Для разведения исследуемых проб при работе с рекомбинантными антигенами использовали ФСБ, содержащий 360 мкг/мл лизата клеток-продуцентов антигена p17 (*E. coli*).

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 ФСБ добавляли по 100 мкл субстратного раствора.

После 15±1 мин. экспозиции при температуре 20±2°C реакцию останавливали добавлением 50 мкл 2М H₂SO₄ и определяли оптическую плотность окрашенного продукта ферментативной реакции на вертикальном фотометре Multiscan-МС (Labsystems, Финляндия) при длине волны 492 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отсутствие сведений о стандартных условиях иммуноферментного исследования ЦСЖ потребовало проведения дополнительных экспериментов. Определяющим показателем для проведения реакции было разведение, в котором было необходимо исследовать образцы ЦСЖ. В ИФА были протестированы пробы ЦСЖ от больных нейросифилисом (Р) и лиц с отсутствием поражения ЦНС (N). В ходе опыта использовались как цельная ЦСЖ, так и ее разведения от 1:5 до 1:20. Показателем, характеризующим эффективность связывания специфических антител являлись коэффициенты позитивности (P/N), которые рассчитывались исходя из результатов ИФА с положительными и отрицательными образцами.

По результатам установочных опытов было определено, что наиболее приемлемым разведением ЦСЖ является 1:5, для которого характерны более высокие значения коэффициентов позитивности (p<0,05). Установленные оптимальные параметры проведения ИФА в последующем использовались для обследования пациентов.

В опытах помимо положительных сывороток тестировались два пула сывороток крови от здоровых доноров, включающих 120 и 240 образцов соответственно. По результатам постановки анализа определялось среднее значение оптической плотности для отрицательных пулов сывороток. Затем для образцов от больных сифилисом рассчитывались коэффициенты позитивности и те сыворотки, для которых коэффициенты позитивности составляли 2 и выше, признавались позитивными. Позитивность образцов ЦСЖ определялась по отношению к средним показателям оптической плотности для проб, полученных от лиц, не страдающих сифилисом. При этом, также в расчет принимались показатели коэффициентов позитивности 2 и выше.

Результаты исследования сывороток крови от больных сифилисом представлены в таблице 2. Как видно из полученных данных, во всех сравниваемых группах пациентов при работе с каждым из антигенов наиболее часто обнаруживались антитела подклассов IgG1 и несколько реже IgG3. Данные показатели являются закономерными по отношению к специфическим иммуноглобулинам, направленным к микробным антигенам белковой природы.^{17, 18} Ранее нами было выявлено, что в сроки заболевания, характерные для раннего нейросифилиса в пуле сывороточных противотрепонемных иммуноглобулинов преобладает подкласс IgG1,⁷ появление которого связано с процессами созревания аффинитета и селекцией антителпродуцирующих клонов плазмоцитов.

Сравнительный анализ уровней антител подкласса IgG1, выраженных в коэффициентах позитивности, не выявил статистически значимых различий в каждой из обследуемых групп больных (рисунок 1) (p>0,05), что объясняется примерно одинаковыми сроками заболевания.^{1, 17} При сравнении уровней сывороточных антител подкласса IgG3 наблюдалась такая же картина (рисунок 2).

Определенный интерес представляют данные о частоте обнаружения противотрепонемных антител в цереброспинальной жидкости. Антитела к трепонемным липопротеинам обнаруживались только в пробах от лиц с верифицированным диагнозом раннего нейросифилиса (p<0,05). При этом, в ИФА по обнаружению антител подкласса IgG1 к антигену 17 кД все образцы давали положительные результаты (n=5). В одном случае у больного из I группы к антигену 17 кД были обнаружены антитела IgG3-подкласса. К антигенам 15, 41 и 47 кД антител в ЦСЖ выявлено не было. Сравнение уровней иммуноглобулинов в ЦСЖ еще более убеждает в возможности использования показателя содержания IgG1-антител к антигену 17 кД с диагностической целью (рисунок 3). Как видно, данные иммуноглобулины существенным образом отличаются группу больных ранним нейросифилисом от пациентов других групп (p<0,05). Дополнительным доказательством интратекального генеза антител,

Таблица 2 Результаты исследований в ИФА сывороток крови больных сифилисом

Группы больных	Доля положительных результатов при выявлении антител к антигенам <i>T. pallidum</i> , %											
	15 кД			17 кД			41 кД			47 кД		
	G1	G3	G4	M	G1	G3	G4	M	G1	G3	G4	M
I, n=5	100	0	0	0	100	0	0	0	100	0	0	0
II, n=12	83,3	8,3	0	16,7	83,3	8,3	0	16,7	83,3	8,3	0	16,7
III, n=6	50,0	0	16,7	16,7	50,0	0	16,7	16,7	50,0	0	16,7	16,7

Рисунок 1 Уровни антител подкласса IgG1 в сыворотке больных сифилисом (I, II, III – группы больных)

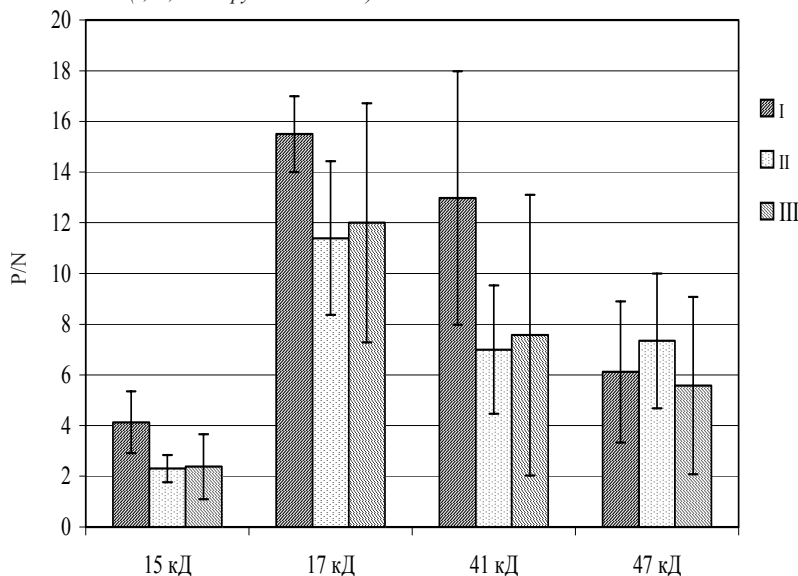


Рисунок 2 Уровни антител подкласса IgG3 в сыворотке больных сифилисом (I, II, III – группы больных)

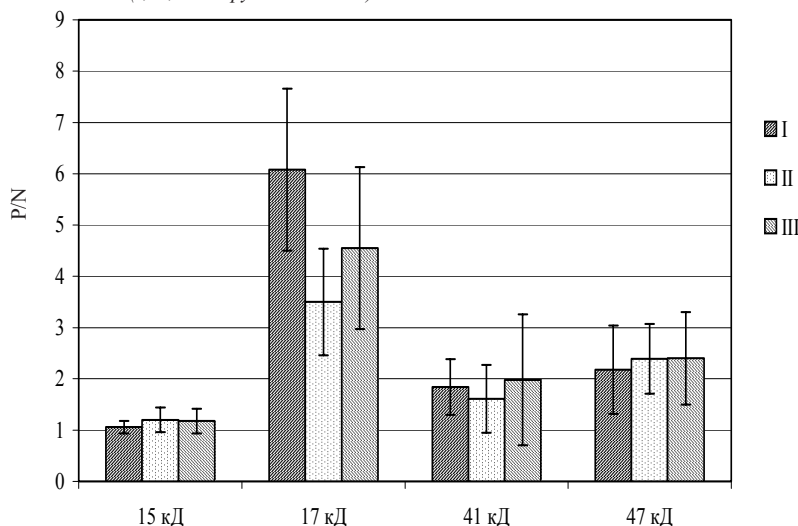
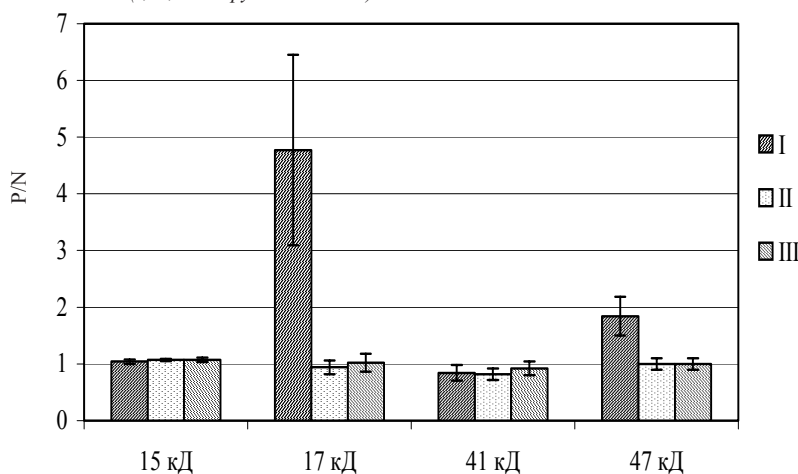


Рисунок 3 Уровни антител подкласса IgG1 в ЦСЖ больных сифилисом (I, II, III – группы больных)



выявляемых у больных ранним нейросифилисом, может служить отсутствие в ЦСЖ иммуноглобулинов, специфичных антигенам 15, 41 и 47 кД при содержании аналогичных сывороточных антител в значительных относительных количествах.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных лабораторных данных, возникает вопрос о природе позитивности РИФц с ЦСЖ у ряда лиц больных сифилисом при отрицательных результатах обследования в РСК с кардиолипидным антигеном и ИФА (III группа больных). По всей видимости, это объясняется тем фактом, что при использовании цельноклеточного антигена *T.pallidum* преимущественно улавливаются антитела, направленные к полисахаридному компоненту, в то время как в предлагаемом варианте ИФА применяются антигены исключительно белковой природы. Дополнительным подтверждением лидирующей роли полисахаридного компонента антигена в РИФ могут служить литературные сведения о значительной доле среди «флюоресцирующих» противотрепонемных иммуноглобулинов – подкласса IgG2.^{18, 19} Общебиологическим свойством данных антител является способность формироваться в организме при стимуляции преимущественно полисахаридными антигенами.¹⁷ Таким образом, можно с определенной уверенностью предположить, что во всех трех методах выявляются антитела разной специфичности: в РИФц к антигенам полисахаридной природы; в РСК с кардиолипидным антигеном – антифосфолипидные иммуноглобулины; в ИФА антитела к антигенам белковой природы. Таким образом, при одновременной постановке результаты исследований в разных реакциях могут не совпадать.

Исходя из представленных экспериментальных результатов нами предлагается способ серодиагностики раннего нейросифилиса, включающий определение наличия антител в сыворотке крови и ЦСЖ к антигенам возбудителя сифилиса 15, 17, 41 и 47 кД, и при обнаружении в сыворотке крови антител к двум и более антигенам, а в ЦСЖ только к антигену 17 кД верифицируют раннее сифилитическое поражение центральной нервной системы.

Представляется актуальным дальнейшее изучение диагностических возможностей ИФА при раннем нейросифилисе с последующим возможным внедрением метода в широкую клиническую практику. Дополнительного изучения требуют отрицательные результаты обнаружения в ЦСЖ IgM-антител, так как по данным некоторых авторов этот показатель является весьма информативным при сифилитическом поражении ЦНС.^{20, 21}

ВЫВОДЫ

1. При одновременном исследовании сыворотки крови и ЦСЖ у больных ранним нейросифилисом наблюдаются различия в спектре антител, направленных к основным липопротеинам возбудителя сифилиса (15, 17, 41 и 47 кД). При этом, в ЦСЖ определяются антитела преимущественно к антигену 17 кД, в то время как в сыворотке к двум и более липопротеинам.

2. При отсутствии у больных сифилисом специфического поражения ЦНС антитела к антигенам *T. pallidum* белковой природы в ЦСЖ не определяются.

- 1 Иванов АМ. Совершенствование диагностики сифилиса на основе модифицированного иммуноферментного анализа. Автореф дис ... канд мед наук, Санкт-Петербург, 2000. 22с.
- 2 Красносельских ТВ. Суставной синдром в практике дерматовенеролога. Нейросифилис. Серия «Библиотека врача-дерматовенеролога». Выпуск 6 / Под ред. Е.В. Соколовского. СПб.: СОТИС, 2001: 72-269
- 3 Привалова НК, Тихонова ЛИ. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации: анализ тенденций и прогноз развития эпидемической ситуации. *ИППП* 2000; 5: 35-40.
- 4 Приказ МЗ №291 от 30.07.2001 г. «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем»;
- 5 Приказ МЗ №87 от 26.03.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса»;
- 6 Cintron R, Pachner AR. Spirochetal diseases of the nervous system. *Curr Opin Neurol* 1994; 7:3:217-222.
- 7 Estanislao LB, Pachner AR. Spirochetal infection of the nervous system. *Neurol Clin* 1999; 17(4): 783-800.
- 8 Kolar OJ, Burkhart JE. Neurosyphilis. *Sex Transm Infect* 1977; 53:221-225.
- 9 Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis (Review). *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:1:1-21.
- 10 Luger A, Schmidt BL, Steyrer K, Schonwald E. Diagnosis of neurosyphilis by examination of the cerebrospinal fluid. *Sex Transm Infect* 1981; 57:232-237.
- 11 Rodgers CA, Murphy S. Diagnosis of neurosyphilis: appraisal of clinical caseload. *Sex Transm Infect* 1997; 77:528-532.
- 12 Gschnait F, Schmidt BL, Luger A. Cerebrospinal fluid immunoglobulins in neurosyphilis. *Sex Transm Infect* 1981; 57:238-240.
- 13 Bollensen E, Albrecht S, Beuche W. et al. Reactivity of locally produced CSF antibodies in patients with neurosyphilis against antigens of *Treponema pallidum*. *J Neurol* 1993; 240(8):471-474.
- 14 Luger AF, Schmidt BL, Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS* 2000; 11:224-234.
- 15 Muller F, Moskopidhis M. Estimation of local production of antibodies to *Treponema pallidum* in the central nervous system of patients with neurosyphilis. *Sex Transm Infect* 1983; 59:80-84.
- 16 Talbot MD, Morton RS. Neurosyphilis: the most common things are most common. *Sex Transm Infect* 1985; 61:95-98.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 Lee JB, Farshy CE, Hunter EF. et al. Detection of immunoglobulin M in cerebrospinal fluid from syphilis patients by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1986; 24(5):736-740.
- 21 Sanchez PJ, Wendel GD, Norgard MV. IgM antibody to *Treponema pallidum* in cerebrospinal fluid of infants with congenital syphilis. *Am J Dis Child* 1992; 146(10):1171-1175.

МЕТОДИКА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОСИФИЛИСОМ

Г.Е. Труфанов, А.В. Самцов, А.Ю. Щербук, Т.С. Смирнова

За последнее десятилетие отмечен непрерывный рост заболеваемости сифилисом, частота его увеличилась по данным различных авторов в 35^{7,8} – 60 раз.^{10,15,16} Несмотря на высокоинформативные диагностические технологии и современные методы лечения, удельный вес поражений нервной системы в структуре данной патологии увеличивается. По опубликованным данным, поражение нервной системы встречается у 30-70% больных сифилисом.^{2,6,17} Все это подтверждает необходимость тщательного всестороннего обследования больных с подозрением на нейросифилис.

Современный этап развития методов лучевой диагностики заболеваний нервной системы характеризуется все более широким внедрением в клиническую практику высокоинформативных неинвазивных методов исследования. Среди них, в первую очередь, высокопольная магнитно-резонансная томография (МРТ) с возможностью проведения МР-ангиографии без введения контрастного вещества, а также спиральная компьютерная томография.^{1,4,5,10,11,12,13,14,18,21} Благодаря этим новым методам исследования значительно изменился подход к проблеме диагностики различных форм сифилитического поражения нервной системы.

Магнитно-резонансная томография имеет большие диагностические возможности в выявлении патологических очагов головного и спинного мозга. Возможность получения изображений в трех взаимно перпендикулярных плоскостях с применением различных импульсных последовательностей делает этот метод незаменимым при обследовании больных с подозрением на сифилитическое поражение нервной системы.

Публикации, обобщающие результаты диагностики нейросифилиса показали перспективность рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии.^{9,15,16,19,20,21}

Однако многие вопросы МРТ-диагностики нейросифилиса нуждаются в дальнейшем углубленном изучении. Наиболее сложными остаются вопросы его дифференциальной диагностики с дисциркуляторной энцефалопатией, демиелинизирующими и дисмиелогенными заболеваниями, а также с нейроинфекциями другой этиологии. Не менее важной является проблема корреляции МРТ-семиотики с данными клинического обследования, а также результатами серологических исследований крови и ликвора. В литературе имеются лишь единичные публикации по комплексному использованию лучевых методов исследования в диагностике нейросифилиса. До сих пор не проводились углубленные МРТ-исследования различных форм сифилитического поражения нервной системы, а также изучение результатов томографического обследования с целью оптимизации процесса лечения и динамического наблюдения за пациентами.

Таким образом, актуальность настоящего исследования обусловлена объективными трудностями клинической и лабораторной диагностики нейросифилиса и, вследствие этого, необходимостью дальнейшего совершенствования лучевой диагностики специфических поражений нервной системы.

В период с 1999 по 2002 годы нами проанализированы результаты комплексного обследования 37 больных с сифилисом, проходивших лечение в клинике дерматовенерологии Военно-медицинской академии. Магнитно-резонансную томографию проводили на кафедре рентгенологии и радиологии ВМедА. Под нашим наблюдением в различные периоды сифилиса находилось 22 мужчин и 14 женщин в возрасте от 19 до 64 лет.

У 24 из 37 пациентов были выявлены различные формы нейросифилиса, при диагностике которых мы пользовались классификацией К.Р. Аствацатурова (1971). Распределение больных по клиническим формам сифилитического поражения нервной системы представлено в таблице 1.

Из данной таблицы следует, что наиболее частыми клиническими формами сифилитического поражения нервной системы были асимптомный сифилитический менингит и ранний менингovasкулярный сифилис. Значительно реже выявлялись сифилитический менингоэнцефалит, менингомиелит и спондилит.

Для исключения специфического поражения нервной системы проводили комплексное обследование, включающее исследование неврологического статуса, спинномозговую пункцию с последующим общим и биохимическим анализами ликвора. Серологические исследования крови и ликвора осуществляли по стандартным методикам (реакции Вассермана, иммобилизации бледных трепонем и иммунофлюоресценции). По показаниям проводили консультации невролога, нейроофтальмолога, нейрохирурга, психиатра, отоларинголога. При объективных данных, свидетельствующих о специфическом поражении нервной системы, больным проводили магнитно-резонансное исследование головного и/или спинного мозга на томографе Magnetom Symphony (фирмы «Siemens», Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла.

Методика МРТ головы основывалась на получении T1, T2-изображений и томограмм, взвешенных по протонной плотности с использованием различных программ в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Обследование начинали с применения быстрой поисковой программы (Localizer или Scout) с получением ориентировочных срезов головного мозга в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях. Последующие срезы головного мозга в аксиальной плоскости с получением T2-томограмм и томограмм, взвешенных по протонной плотности осуществляли, применяя импульсную последовательность TURBO SE. Затем через History с соблю-

Кафедра рентгенологии
Военно-медицинской
академии,
Санкт-Петербург
Г.Е. Труфанов

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

Городской кожно-
венерологический
диспансер,
Санкт-Петербург
Т.С. Смирнова

Таблица 1 Распределение больных по клиническим формам сифилитического поражения нервной системы

Клинические формы нейросифилиса	Абс. число	%
Асимптомный сифилитический менингит	9	37,5
Ранний менинговазкулярный сифилис	6	25,0
Сифилитический менингоэнцефалит	1	4,2
Гидроцефалия	4	16,6
Гумма головного мозга	2	8,3
Сифилитический менингомиелит	1	4,2
Сифилитический спондилит	1	4,2
ИТОГО	24	100,0

дением параметров предыдущего исследования получали аксиальные T1-томограммы с использованием SE-последовательности.

После анализа аксиальных изображений, используя импульсную SE-последовательность, получали T1-взвешенные томограммы в сагиттальной плоскости. Далее выполняли исследование, применяя последовательность TURBO SE, для получения T2-томограмм в корональной плоскости.

При проведении дифференциальной диагностики сифилитических гумм, опухолей, отека головного мозга, а также внутримозговых кровоизлияний использовали специальную импульсную STIR-последовательность «Dark Fluid».

При обследовании пациентов с подозрением на сифилитическое поражение сосудов головного мозга выполняли МР-ангиографию с построением реконструкции в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Использование этой секвенции позволило получать ангиограммы в артериальной фазе в прямой, боковой и косых проекциях, сравнимые с традиционными церебральными ангиограммами. Все полученные первичные данные обрабатывали по алгоритму проекций максимальной интенсивности (Maximum Intensity Projection – MIP).

У пациентов с подозрением на сифилитическое поражение позвоночника и спинного мозга с помощью МРТ получали одновременное изображение их различных отделов на большом протяжении без введения контрастного вещества в субарахноидальное пространство. Используя импульсные последовательности SE (спиновое эхо) и более быстрые Turbo SE, получали T1 и T2-взвешенные томограммы обследуемого отдела позвоночника в сагиттальной плоскости.

Исследование любого отдела позвоночника начинали с выполнения Scout – быстрого протокола с использованием градиентного эхо, позволяющего за 9-20 с получать томограммы в сагиттальной и фронтальной плоскости. После этого производили позиционирование и получение T2-взвешенных томограмм, затем через History получали срезы с прежним позиционированием, но взвешенные по T1. В дальнейшем, в зависимости от выявленной на сагиттальных срезах патологии, выполняли срезы в аксиальной или фронтальной плоскости на уровне поражения.

При подозрении на сифилитический менингомиелит и сухотку спинного мозга использовали протоколы бесконтрастной миелографии, основанные на получении сигнала от спинномозговой жидкости, когда сигнал от костных структур и мягких тканей подавляется.

Таким образом, описанная методика высокопольной МРТ и МРА позволила получить качественное изображение структур головного мозга и церебральных сосудов, а также позвоночника и спинного мозга, а применение специальных программ определило возможность дифференциальной диагностики различных форм сифилитического поражения нервной системы.

- 1 Абрамова НН, Беличенко ОИ. Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная ангиография в визуализации сосудистых структур. *Вестн рентгенологии и радиологии* 1997; 2: 50-54.
- 2 Акимов ВВ, Ярцева ОА, Сильвестров ВП, Иванов ОЛ. О диагностике и лечении нейросифилиса в современных условиях. *Тер арх* 1994; 10: 73-75.
- 3 Аствацатуров КА. Сифилис, его диагностика и лечение. Руководство для врачей. М., Медицина, 1971: 432 с.
- 4 Вавилов СБ, Кнорин ЭА, Пушкина ЕА, Архангельский ВА, Никифоров ИМ, Баев АА, Трифонов ЕГ, Дабагов АР, Лаврентьев НА, Фоменков СА. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний головного мозга. *Мед радиология* 1992; 2: 28-33.
- 5 Камалов ИИ. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии: Обзор. *Казанский мед ж* 1993; 3: 215-217.
- 6 Конохова КА, Григорьева ГН, Кдрявцев АС. Ранний нейросифилис. *Заболевания, передаваемые половым путем* 1996; 5: 78-79.
- 7 Красносельских ТВ, Соколовский ЕВ. Приобретенный сифилис: современные представления о патогенезе, особенности клинической картины, течения и диагностики заболевания. Часть I. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости* 1999; 3: 60-63.
- 8 Красносельских ТВ, Соколовский ЕВ. Приобретенный сифилис: современные представления о патогенезе, особенности клинической картины, течения и диагностики заболевания. Часть II. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости* 1999; 4: 71-74.
- 9 Потехаев НС, Шмырев ВИ, Тымчишина МВ, Машигин ВП. Особенности диагностики и лечения раннего сифилиса сосудов головного мозга (клинический анализ наблюдения). *Вестн дерматол и венерол* 1998; 1: 55-57.
- 10 Прохоренков ВИ, Гринштейн АБ, Родиков МВ. К проблеме диагностики нейросифилиса. *Вестн дерматол и венерол* 1998; 1: 35-38.
- 11 Трофимова ТН. Лучевая диагностика очаговых поражений головного мозга: Дис ... д-ра мед наук. Санкт-Петербург, 1998: 345 с.
- 12 Тютин ЛА. Современное состояние и перспективы развития клинической магнитно-резонансной томографии. Магнитно-резонансная томография в клинической практике: Материалы научно-практической конференции. СПб, 1996: 10-12.
- 13 Холин АВ, Макаров АЮ, Мазуркевич ЕА. Магнитная резонансная томография позвоночника и спинного мозга. СПб.: Б.и., 1995: 132 с.
- 14 Холин АВ. Магнитная резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы. СПб.: Гиппократ, 1999: 191 с.
- 15 Штудман ДР, Лосева ОК, Артемьев ДВ, Хагишвили ИТ, Тактамышева ЭШ, Торопина ГТ. Сифилитический менингомиелит. *Неврологический журнал* 1998; 1: 24-31.
- 16 Штудман ДР, Лосева ОК, Тактамышева ЭШ, Михелашвили НН. Цереброваскулярный сифилис. *Вестн дерматол и венерол* 1999; 2: 71-75.
- 17 Шулепова НВ, Никитина ВВ, Скоромец АА, Голиков КВ, Пешков БВ. Трудности диагностики ранних форм нейросифилиса. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. 2000; VII(1): 66-69.
- 18 Stark DD, Bradley WC. Magnetic Resonance Imaging. St. Louis: Mosby Year Book, 1992: 2520 p.
- 19 Nabatame H, Nakamura K, Matuda M. et al : MRI of syphilitic myelitis. *Neuroradiology* 1992; 34: 105-106.
- 20 Tashiro K, Moniaka F, et al : Syphilitic myelitis with its magnetic resonance imaging (MRI) verification and successful treatment. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1987; 41: 269-271.
- 21 Srivastava T, Thussu A. : MRI in Syphilitic Meningomyelitis. *Neurology India* 2000; 48: 196-197.

ПОКАЗАТЕЛИ ИНТРАТЕКАЛЬНОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ СИФИЛИСЕ

Н.А. Тотолян, А.А. Готовчиков, И.Н. Теличко,
А.М. Иванов, О.В. Галкина, Т.С. Смирнова

INTRATHECAL HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN SYPHILIS

N.A. Totolian, A.A. Gotovchikov, I.N. Telitchko,
A.M. Ivanov, O.V. Galkina, T.S. Smirnova

SUMMARY: Parameters of local humoral immune response in the central nervous system compartment are important in the diagnosis of active pathological events in syphilis. The objective of the work was to assess the level of albumin, free light chains of immunoglobulins (FLC)- κ and - λ and IgG1-IgG4 subclasses by means of monoclonal antibody based ELISA in serum and CSF in patients with syphilis (n=30) in parallel with clinical data, routine CSF tests and serology tests in CSF (TPHA, FTA-abs). Systemic immune response was common in primary and secondary syphilis. In 50% of patients with secondary and latent disease local production of FLC of immunoglobulins is revealed with the concomitant elevation in IgG subclasses. In latent syphilis blood-brain barrier dysfunction was more prominent. In late neurosyphilis the local synthesis of FLC of immunoglobulins and elevation in IgG1-IgG4 as well as disruption of blood-brain barrier was characteristic. Exaggerated local humoral immune response in syphilis may be indicative of neurological disease activity. It should be considered in differential diagnosis of immunologically mediated and infectious neurological conditions.

Key words: syphilis, cerebrospinal fluid, free light chains of immunoglobulins, IgG subclasses.

РЕЗЮМЕ: Показатели гуморального иммунного ответа в пределах нервной системы могут служить важным признаком активности патологического процесса при сифилисе. Обследовано 30 больных на разных стадиях болезни. При вторичном сифилисе наряду с системным иммунным ответом у половины больных выявлено вовлечение в патологический процесс нервной системы с локальным синтезом свободных легких цепей иммуноглобулинов и повышением содержания IgG1. В половине случаев скрытого сифилиса также имеет место персистирующая активация интратекального гуморального иммунного ответа на фоне выраженной дисфункции гемато-энцефалического барьера. Поздний нейросифилис закономерно характеризуется как повышенной проницаемостью гемато-энцефалического барьера, так и гиперпродукцией свободных легких цепей иммуноглобулинов и G1-G4 подклассов IgG.

Ключевые слова: сифилис, цереброспинальная жидкость, свободные легкие цепи иммуноглобулинов, подклассы иммуноглобулина G.

Кафедра неврологии и
нейрохирургии
СПбГМУ им. акад.
И.П.Павлова
Н.А. Тотолян,
А.А. Готовчиков
Кафедра кожных
венерических болезней
ВМА
И.Н. Теличко,
А.М. Иванов
Лаборатория
иммунологии СПбГМУ
им.акад.И.П.Павлова
О.В. Галкина
Городской кожно-
венерологический
диспансер
Т.С. Смирнова

Dept. of Neurology
Pavlov's State Medical
University
N.A. Totolian,
A.A. Gotovchikov
Dept. of skin and venereal
Diseases Medical Mili-
tary Academy
I.N. Telitchko,
A.M. Ivanov
Lab. of Immunology
Pavlov's State Medical
University
O.V. Galkina
Center for Dermatologi-
cal & Venereal Diseases
T.S. Smirnova

Активация иммунного ответа за гемато-энцефалическим барьером (ГЭБ), в подоболочечном пространстве (интратекально) наблюдается в основном при хронических аутоиммунных и некоторых инфекционных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС). Для сифилиса характерно хроническое течение инфекционного процесса, часто с поражением нервной системы, независимо от стадии заболевания. В связи с этим актуальной проблемой является своевременная диагностика активности патологического процесса за гемато-энцефалическим барьером с выявлением группы риска дальнейшего прогрессирования болезни и, в частности, развития нейросифилиса.

Целью настоящей работы явилось изучение показателей гуморального иммунного ответа, которые могут отражать активность патологического процесса в пределах ЦНС при сифилисе. Для сравнительной оценки выявляемых отклонений определяли соответствующие показатели в группе больных рассеянным склерозом (РС), для которого характерна персистирующая олигоклональная активация В-лимфоцитов за гемато-энцефалическим барьером.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 30 больных сифилисом: первичный сифилис – 4 человека, вторичный сифилис – 9, ранний скрытый сифилис – 10, поздний скрытый сифилис – 4, поздний нейросифилис (менингovasкулярный) – 3 человека. Возраст больных варьировал от 13 до 54 лет (средний возраст – 26 лет), женщин – 21, мужчин – 9 человек. В группу сравнения вошли 20 больных рассеянным склерозом: 14 женщин и 6 мужчин в возрасте от 16 до 54 лет (средний возраст 32 года). Диагноз РС у всех больных был достоверным по критериям W.I.McDonald.⁷ Контрольную группу для определения нормальных значений ряда иммунологических показателей в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) составили 17 человек (9 женщин и 8 мужчин в возрасте от 25 до 49 лет) с отсутствием признаков активного неврологического заболевания и отклонений в рутинном исследовании ликвора, отрицательными серологическими реакциями.

В ЦСЖ определяли содержание клеток и белка. В параллельных образцах сыворотки крови и ЦСЖ определяли содержание альбумина бром-крезоловым методом (LACHEMA), свободных легких цепей иммуноглобулинов

каппа- и лямбда-типов (СЛЦ-к и СЛЦ-л соответственно),¹ в ЦСЖ оценивали содержание подклассов иммуноглобулина G (G1, G2, G3 и G4) иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител (ТОО «Полигност»).

Рассчитывали показатель (альбумин ЦСЖ/альбумин сыворотки) $\times 10^3$, обозначаемый как Q альбумина и являющийся маркером проницаемости ГЭБ для белков. Определяли значения индексов СЛЦ-к и СЛЦ-л по формуле: $\text{СЛЦ}_{\text{ЦСЖ/СЫВ}} : \text{альбумин}_{\text{ЦСЖ/СЫВ}}$.⁶ Повышенные значения индексов указывают на локальный (в пределах ЦНС) синтез соответствующих молекул.

Серологическая диагностика сифилиса включала: РСК с двумя антигенами, РПГА, РИФ, РИБТ с сывороткой крови и ликвором.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В общем анализе ЦСЖ изменения регистрировались редко. Плеоцитоз (от 12 до $84 \times 10^6/\text{л}$) выявлен у 3 больных латентным сифилисом (21% всех случаев латентного сифилиса) и не наблюдался при первичном и вторичном сифилисе. Небольшое повышение содержания общего белка (0,5 г/л) зарегистрировано в одном случае менинговаскулярного сифилиса. РИФц (с цельным ликвором) была резко положительная в ЦСЖ у 27 из 30 больных (90%), в том числе во всех случаях скрытого сифилиса. При скрытом сифилисе РИФ с ликвором относят к наиболее информативным диагностическим тестам в случаях нормального содержания клеток и белка в ЦСЖ.^{4, 8, 9} РСК с кардиолипидным и трепонемным антигенами была положительной в 27% случаев: у 5 больных латентного сифилисом (36% всех случаев латентного сифилиса) и у 3 больных с поздним нейросифилисом. РПГА была положительной в 33% случаев и наблюдалась при скрытом и вторичном сифилисе.

Средние значения основных иммунологических показателей представлены в таблице 1. При сифилисе достоверно повышенным было содержание в ЦСЖ свободных легких цепей л-типа и подклассов иммуноглобулина G (G1-G3). Повышенное содержание альбумина в ЦСЖ и Q альбумина выявлено у 37% больных сифилисом. Существенно чаще эти

изменения регистрировались на более поздних стадиях болезни, свидетельствуя о нарастании выраженности дисфункции ГЭБ (таблица 2).

Первичный сифилис (n=4) характеризовался умеренно повышенным содержанием в сыворотке СЛЦ-к и реже – СЛЦ-л без признаков локальной продукции иммуноглобулинов и их свободных легких цепей в ЦНС.

При вторичном сифилисе (n=9) повышенное содержание СЛЦ в сыворотке выявлено у 44% больных (как правило, отмечалось параллельное повышение СЛЦ-к и –л). В ЦСЖ высокие уровни СЛЦ-к и СЛЦ-л регистрировались в 44% и 33% случаев соответственно. При этом высокий уровень СЛЦ свидетельствовал о локальном (интратекальном) синтезе, который в общей сложности регистрировался у 50% больных этой группы. Эти изменения во всех случаях сопровождались повышением концентрации в ЦСЖ IgG1, реже – других подклассов иммуноглобулинов.

Изменения при раннем и позднем скрытом сифилисе были сходными, вместе с тем существенно отличаясь от сдвигов, наблюдаемых при более ранних формах болезни. Наиболее характерной чертой скрытого сифилиса было повышение концентрации в ликворе СЛЦ-к и –л. Высокий уровень СЛЦ-к в ЦСЖ был выявлен у 79% больных ранним и поздним скрытым сифилисом, варьируя от 0,11 до 4,71 мг/л (при значениях нормы 0,03 – 0,05 мг/л). Высокий уровень СЛЦ-л наблюдался у 64% больных, варьируя от 0,007 до 0,12 мг/л (при значениях нормы 0,002 – 0,005 мг/л). Однако во многих случаях это отражало системный ответ, без признаков локального синтеза, т.е. при нормальных значениях соответствующих индексов (таблица 2). Характерной чертой интратекальной продукции свободных легких цепей при сифилисе было явное преобладание СЛЦ-л, в отличие от картины, наблюдаемой при рассеянном склерозе. Последнему свойственно повышение локальной продукции СЛЦ-к в большинстве случаев и несколько реже – СЛЦ-л. При рассеянном склерозе не наблюдается изолированного синтеза цепей л-типа.⁶ Повышенные уровни СЛЦ в сыворотке больных скрытым сифилисом регистриро-

Таблица 1 Средние значения иммунологических показателей ЦСЖ у больных сифилисом и в группах сравнения (M±SD)

Группа обследуемых	Показатели								
	Q альбумина	СЛЦ-к мг/л	СЛЦ-л мг/л	Индекс СЛЦ-к	Индекс СЛЦ-л	IgG1 мг/л	IgG2 мг/л	IgG3 мг/л	IgG4 мг/л
Контрольная (n=17)	9,1±0,2	0,036±0,005	0,002±0,001	1,12±0,24	0,40±0,38	16,3±4,1	5,1±1,2	1,0±0,20	0,49±0,08
Сифилис (n=30)	10,7±0,5*	0,47±1,08	0,03±0,04*	3,36±2,50	1,41±1,08	27,5±11,7*	10,16±3,12*	2,74±1,55*	1,13±0,4
РС (n=20)	10,5±0,25*	0,76±0,1*	0,014±0,01*	20,9±3,9*	4,41±1,12*	35,6±4,25*	12,3±2,14*	2,82±0,66	1,41±0,34

Примечание: * – достоверность отличий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$

Таблица 2 Частота повышенных значений иммунологических показателей ЦСЖ у больных сифилисом и в группах сравнения (%)

Группа обследуемых	Показатели								
	Q альбумина	СЛЦ-к	СЛЦ-л	Индекс СЛЦ-к	Индекс СЛЦ-л	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Сифилис первичный (n=4)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Сифилис вторичный (n=9)	1/9 (11%)	4/9 (44%)	3/9 (33%)	4/9 (44%)	3/9 (33%)	4/9 (44%)	2/9 (22%)	1/9 (11%)	1/9 (11%)
Сифилис ранний скрытый (n=10)	6/10 (60%)	8/10 (80%)	7/10 (70%)	3/10 (30%)	5/10 (50%)	7/10 (70%)	7/10 (70%)	7/10 (70%)	7/10 (70%)
Сифилис поздний скрытый (n=4)	2/4 (50%)	3/4 (75%)	2/4 (50%)	1/4 (25%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)	2/4 (50%)
Поздний нейросифилис (n=3)	2/3 (67%)	2/3 (67%)	2/3 (67%)	2/3 (67%)	2/3 (67%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	2/3 (67%)	2/3 (67%)
РС (n=20)	8/20 (40%)	18/20 (90%)	12/20 (60%)	18/20 (90%)	14/20 (70%)	20/20 (100%)	14/20 (70%)	6/20 (30%)	10/20 (50%)

вались преимущественно при ранней его форме (у 7 из 10 больных), и лишь у 1 из 4 больных при позднем скрытом сифилисе. При этом также имело место преимущественное повышение концентрации СЛЦ-л: в 6 случаях из 8. С высокой частотой, особенно при ранней скрытой форме, наблюдалось повышение концентрации в ЦСЖ всех подклассов IgG.

Поздний менинговаскулярный сифилис, проявившийся церебральными инсультами и дисциркуляторной энцефалопатией, характеризовался интратекальным синтезом свободных легких цепей к- и л-типов на фоне нарушенной проницаемости ГЭБ, а также значительным повышением концентрации в ЦСЖ всех подклассов IgG.

Таким образом, на разных стадиях сифилиса имеются признаки активации гуморального иммунного ответа в виде повышенного содержания в биологических жидкостях свободных легких цепей иммуноглобулинов, а также повышенной концентрации в ЦСЖ подклассов иммуноглобулина G. Выявлены определенные закономерности этих изменений, в зависимости от стадии заболевания. На более ранних стадиях (первичный сифилис) преобладает системный ответ, преимущественно к-типа. Позднее (вторичный сифилис) на фоне активации системного ответа к- и л-типов появляются признаки интратекального (в пределах ЦНС) синтеза СЛЦ. Скрытый сифилис характеризуется выраженным системным и реже – интратекальным иммунным ответом к- и л-типов при редкости системных сдвигов на поздних стадиях. Выявленные изменения при скрытом сифилисе указывают на активность патологического процесса, что может иметь диагностическую и прогностическую значимость. Сдвиги иммунологических показателей не только подтверждают данные РИФц, отражающей специфический иммунный ответ, но могут свидетельствовать о поликлональной активации В-лимфоцитов в пределах ЦНС, на что указывает выраженность изменений. Поздний нейросифилис характеризуется выраженными признаками активации гуморального иммунного ответа, в том числе за гемато-энцефалическим барьером, на фоне дисфункции последнего.

С разработкой метода количественного определения не связанных (свободных) легких цепей иммуноглобулинов в 1994 г.¹ появилась возможность оценки соответствующих показателей в биологических жидкостях с низкой их концентрацией и, в частности, в цереброспинальной жидкости. Интратекальный синтез СЛЦ иммуноглобулинов является характерной чертой рассеянного склероза и служит диагностическим лабораторным тестом при этом заболевании.⁶ Оценка продукции СЛЦ при воспалительных и инфекционных заболеваниях нервной системы имеет важное значение для уточнения диагностической информативности соответствующих лабораторных тестов. Ранее было показано наличие по-

вышенных концентраций СЛЦ в ликворе на разных стадиях сифилиса.^{2, 3, 5} При этом не оценивали особенности локальной их продукции за гемато-энцефалическим барьером. Отличительная особенность локального иммунного ответа при сифилисе – изолированное или преобладающее повышение синтеза СЛЦ-л. Это следует принимать во внимание при проведении дифференциального диагноза с рассеянным склерозом. Для последнего характерно «опережающее» повышение продукции СЛЦ-к. Общие признаки персистирующей активации гуморального иммунного ответа могут свидетельствовать о наличии сходных патогенетических механизмов при хронической нейроинфекции и рассеянном склерозе.

ВЫВОДЫ

1. При первичном и вторичном сифилисе имеются признаки выраженной системной активации гуморального иммунного ответа с повышенными концентрациями свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови.

2. При вторичном сифилисе наряду с системным иммунным ответом у половины больных в патологический процесс вовлекается нервная система, что проявляется локальной продукцией свободных легких цепей иммуноглобулинов и повышенной продукцией преимущественно иммуноглобулинов G1.

3. Для скрытого сифилиса характерна выраженная дисфункция гемато-энцефалического барьера с повышенной проницаемостью для белков и в половине случаев – персистирующая активация интратекального гуморального иммунного ответа, что свидетельствует о субклиническом поражении нервной системы.

4. Поздний нейросифилис характеризуется выраженными сдвигами показателей гуморального иммунного ответа в пределах ЦНС на фоне дисфункции гематоэнцефалического барьера.

- 1 Грязева ИВ, Климович ВБ, Пашкова СФ. Моноклональные антитела к легким цепям иммуноглобулинов человека и их применение в иммуноанализе. *Иммунология* 1994; 3: 31-37.
- 2 Одинак ОМ. Неврологические особенности течения сифилиса в современных условиях. Автореф дисс... к.м.н. СПб, 1999, С.30.
- 3 Попов АК, Одинак ОМ. Нейросифилис. В кн.: Дифференциальная диагностика нервных болезней под ред. Акимова Г.А., Одинака М.М. СПб 2000: 339-344.
- 4 Родионов АН, Смирнова ТС, Теличко ИН. с соавт. Диагностика, клиника и лечение раннего нейросифилиса на современном этапе. *Журнал дерматовенерол и косметол* 2001; 2: 36-38.
- 5 Тотолян НА, Грязева ИВ, Климович ВБ, Скоромец АА. Содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов в ликворе и значение его определения для дифференциальной диагностики рассеянного склероза. *Журн невропатологии и психиатрии* 1994; 94(2): 49-53.
- 6 Тотолян НА, Грязева ИВ, Климович ВБ, Тотолян АА. Интратекальный синтез свободных легких цепей иммуноглобулинов и его связь с другими иммунными нарушениями у больных рассеянным склерозом. *Иммунология* 1994; 1: 54-57.
- 7 McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
- 8 Tramoto EC. *Treponema pallidum* (Syphilis) in: Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. (Eds.) Principles and practice of infectious diseases (Churchill Livingstone, 1990), p.1794-1808.
- 9 Wood M, Anderson M. *Neurological Infections* (W.B.Saunders Company, 1988) 666P.

ПРОБЛЕМЫ “АНОМАЛЬНОГО ДЕТСТВА” И ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Н.В. Лузан

PROBLEMS OF “ANOMALOUS CHILDHOOD” AND SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

N.V. Luzan

РЕЗЮМЕ: Понимание объективных закономерностей развития детей, подростков заставляет констатировать пробел в существующих профилактических программах, который заключается в отсутствии определения последствий “аномального детства”. Профилактика как раздел формирования гигиенической культуры в целом может включать в себя медицинский, социально-психологический, этнопсихологический аспекты.

В настоящей статье сделана попытка определения основных этапов профилактики инфекций, передаваемых половым путем, направленной на оздоровление индивидуального стиля жизни и на формирование способности человека повышать уровень своего здоровья.

Ключевые слова: “аномальное детство”; инфекции, передаваемые половым путем; этнопсихологические закономерности; профилактика.

При обсуждении проблем, связанных с “аномальным детством”, необходимо учитывать многозначность употребления понятия “норма” как при обыденном, так и при научном подходе. Обращаясь к понятию “нормального детства”, мы имеем в виду затруднения и проблемы распространенные, типичные, свойственные если не всему, то значительной части детского населения (и, следовательно, опираемся на статистическое понятие “нормы”) – например, ориентация в поведении одного из родителей, вхождение ребенка в коллектив, трудности, связанные с половым созреванием и т.п. Если на одном из этапов развития ребенок переживает психотравмирующую ситуацию (распад семьи, смерть одного из родителей, насилие, тяжелая болезнь), которая в дальнейшем влияет на формирование поведенческих стратегий, ценностных ориентаций, личность, то мы имеем дело с “аномальным детством”.¹ Из представлений о детстве как периоде подлинного формирования личности ребенка закономерно следуют выводы об особом значении условий жизни и развития ребенка и необходимости медико-психологического и социального контроля над этими составляющими с целью профилактики возможных неблагоприятных вариантов последствий. Одним из тяжелых последствий аномального детства может стать формирование различных форм аддикций: употребление наркотиков, ранний сексуальный дебют с частой сменой половых партнеров, социально-рискованное поведение, бродяжничество; в связи с чем актуальным становится вопрос об инфекциях, передаваемых половым путем (ИППП), и их профилактики.

Профилактика в любой области — явление многофакторное, имеющее ступенчатое развитие и делящееся по направленности и охвату на общую и специфические части.

Современный научно-технический путь развития общества и личности предполагает акцент на первоочередное решение проблем здоровья через разработку проблемы гигиенического стиля мышления и деятельности каждого человека, т.е. формирование гигие-

нической культуры. Гигиеническая культура человека предполагает систему знаний, убеждений и действий, направленных на оздоровление индивидуального стиля как субъективной стороны здорового образа жизни являются потребность и способность человека повышать уровень своего здоровья, психофизиологической и личностной защиты.² Осознание и реализация этой идеологии современным обществом предполагает определенные социальные воздействия, прежде всего в отношении наиболее значимых социопатий: наркомании, ВИЧ/СПИДа, ИППП через профилактику этих заболеваний.

Профилактика ИППП у детей и подростков не является саморазвивающимся процессом и может разворачиваться в государстве только под влиянием активным социальных действий, которые обуславливают, в свою очередь, определенные профилактические меры.

Данный тезис о связи профилактических мероприятий и социальных воздействий должен лежать во главе угла при составлении любых профилактических программ, составление которых опирается в данное время на социальный заказ. Но ошибкой ряда программ является то, что чаще всего эти программы имеют статистический характер и не учитывают, что профилактика является действенной только лишь во взаимодействии с набором стандартных, ситуативно-обусловленных активных социальных действий.

Рассматривая профилактику ИППП как воздействие на область “аномального детства”, ее можно схематически и достаточно условно, учитывая все связи между частями, представить в следующем виде:

- этнопсихологическая профилактика;
- социально-психологическая профилактика;
- медицинская профилактика.

Этно-психологическая профилактика – включает в себя, в основном, формирование отношения семьи и общества внутри нации к профилактике инфекций, передаваемых половым путем, с учетом этнических особенностей психики людей, национального характера, закономерностей формирования и функций национального самосознания, этничес-

Научный центр
клинической
и экспериментальной
медицины СО РАМН
Муниципальный
консультативно-
диагностический центр
для детей и подростков
“Ювентус”,
Новосибирск
Н.В. Лузан

Scientific Centre of
Clinical and
Experimental Medicine,
Siberian Branch
of Russian
Academy of Medical
Sciences;
Municipal Consultative-
Diagnosing Centre for
children and teenagers
“Juventus”, Novosibirsk
N.V. Luzan

ких стереотипов, профилактика рискованного полового поведения.

Большое значение имеют исторические корни, т.е. традиционные представления той или иной этнографической группы о проблеме. Изучение таких представлений, связанных со свойствами психики, способами поведения людей, исследования этнических особенностей социализации детей необходимы для правильной организации профилактики ИППП.

Целостное и многомерное знание об этнопсихологических закономерностях полового поведения возможно лишь при специальном исследовании жизни и культуры того или иного народа. Анализ этнопсихологии полового поведения возможен на основе изучения культурно-психологического наследия (народные эпосы, предания, священные книги и архивы, в которых представлены религиозные и национальные особенности традиций и обрядов и т.д.), через изучение субъекта как реального носителя общего, проявляющегося в многообразных формах поведения, сложившихся у разных народов и являющегося важной частью этнопсихологического опыта в целом.

Сложным является исследование взаимоотношения традиционного и нового, устойчивого и изменчивого, традиционно сельского и городского в условиях современного отношения молодежи к проблеме (взаимоотношения между полами, начало сексуальной жизни, отношения к ИППП и их профилактике). Если говорить о русском народе, то этнопсихология полового поведения в значительной мере скрывает в себе то, что, используя терминологию А.Ф. Лосева, может быть названо “самое само”, т.е. “истинное”, “внутреннее” российского менталитета, в исследовании которого еще долгое время ведущей и наиболее дискуссионной проблемой будет оставаться вопрос об адекватных методах описания и качественного анализа изучаемого.²

Проводимое на базе консультативно-диагностического центра для детей и подростков “Ювентус” Новосибирска в течение 1993-2000 гг. исследования полового поведения новосибирских подростков, сравнительный анализ с поведением молодежи центральных регионов России не показали существенных различий. Например, существующие моральные нормы, регулирующие половое поведение в подростковой среде, приводят к тому, что зачастую вступление в первые половые отношения как новосибирских подростков, так и подростков центральных регионов связано с насилием (18% говорят о том, что причиной вступления в первые сексуальные связи стало насилие), с агрессивным поведением молодых людей, употреблением алкоголя содержащих напитков или наркотических веществ (16% молодежи первый сексуальный опыт получают в измененном состоянии сознания).

Можно сделать вывод о том, что такая моральная норма как сохранение девственности до вступления в брак потеряла свою актуальность. В течение 5 лет (1994-1999 гг.) ситуация практически не меняется: в среднем всего в 0.5% случаев молодежь начинает свою половую жизнь, вступая в брак. Безоговорочно поддерживают точку зрения о том, что

девушка не должна вступать в половые связи до замужества лишь 13,9% мальчиков и 22,2% девочек. В то же время школьники отмечают, что “даже если не возникнет беременности, сексуальная близость до женитьбы может создать уйму проблем для неженатых подростков”. Этому взгляду придерживаются 51,7% мальчиков и 61,4% девочек. Важно иметь в виду, что ключевым моментом, оправдывающим вступление в половые связи до брака, является “чувство любви”. По мнению 71,2% юношей и 53,1% девушек “если подростки любят друг друга, то нет ничего плохого в том, что они занимаются сексом до вступления в брак”.³

В 1998 году возрастает значимость такой мотивации как “любовь” (на 10,4% в 1998 г. по сравнению с 1995 г.), но 1999 год показывает снижение значимости “любви”, тем не менее, любовь, как причина начала сексуальных отношений, остается на первом месте. В 1999 году для 50% подростков до 18 лет первый сексуальный опыт был следствием любви или влюбленности.⁴

Сегодня становятся необходимыми тщательные исследования национального фактора полового поведения разных народов, их сравнительный анализ, без чего невозможна эффективная этнопсихологическая профилактика ИППП. Профилактические мероприятия – это один из действенных путей, не требующий больших вложений, но обеспечивающий повышение уровня информированности не только молодежи, но и взрослого населения, а также восстановление моральных, национальных норм и устоев.

Социально-психологическая профилактика ИППП направлена более всего на уточнение места ребенка в социуме в тех случаях, когда решаются проблемы адаптации-дезадаптации ребенка (подростка), а также степень его психологической готовности к вовлечению в процесс социальной интеграции.

Особое внимание в структуре профилактической работы следует уделить программам медико-психологической работы с родителями, целью которой должно стать обучение родителей навыкам, способствующим развитию как собственного гармоничного полового поведения, так и умению обучить этим навыкам своих детей.

Семья – это самый первый институт социализации ребенка. Известно, чем больше функций у каждой отдельной семьи, тем богаче внутрисемейные отношения. Важнейшими характеристиками семьи являются ее функции: воспитательная, хозяйственная, эмоциональная, функция духовного общения, функция первичного социального контроля, сексуально-эротическая функция.⁷ Препятствовать реализации этих функций могут следующие факторы: личностные особенности членов семьи, низкий уровень доверия и взаимопонимания, условия жизни, неполный состав семьи, недостаточный уровень знаний и навыков в культуре взаимоотношений и воспитании детей и др. В связи с проблемой ИППП в контексте “аномального детства” особую значимость приобретает эмоциональная функция, которая реализуется в удовлетворении потребностей членов семьи в симпатии, уважении, признании, эмоциональной поддержке, психологической защите. Прояв-

ление родителями безразличия, отвержения, враждебности, неуважения, предьявление к ребенку систематических телесных наказаний – все это может поспособствовать формированию у ребенка базовой враждебности по отношению к родителям, недоверию. Отсутствие доверительных отношений во многом осложняет процесс социализации, развивается стремление к поиску эмоциональных связей на стороне, суррогатных удовольствиям (промискуитет, наркотизация, асоциальные группировки). Так 70% подростков, находящихся в Центре временной изоляции несовершеннолетних правонарушителей Новосибирска, воспитываются в неполных, неблагополучных семьях, где ребенок лишен заботы и внимания со стороны родителей. При этом 15% их них уже имеют зависимость от наркотических веществ (многих детей и подростков сами отцы и матери приучают к спиртному).

Дисфункциональные семьи разрушают не только отношения, но и личностные свойства их членов. Стратегии поведения, усвоенные в таких семьях, не могут способствовать укреплению целостности личности ребенка и адекватному восприятию им себя и других людей. Для детей из дисфункциональных семей осложнены такие процессы как принятие объективной сложности окружающего мира, полноценная адаптация к изменяющимся условиям, умение принимать на себя ответственность и делать выбор. Зачастую именно эти причины обращают на себя внимание в случаях насилия, сексуальных домогательств. По данным Отделения медико-социальной реабилитации и профилактики Центра «Ювентус» Новосибирска для 90% жертв сексуального насилия главной составляющей реабилитации является психокоррекция, направленная на формирование адекватной самооценки, ответственного стиля поведения и коммуникативных навыков.

В целях укрепления внутрисемейных и родительско-детских связей как наиболее значимого раздела профилактики «аномального детства» необходима организация психолого-психотерапевтических и консультативно-педагогических служб для родителей с целью оказания им помощи в воспитании детей и профилактики, в том числе и ИППП.

Большое влияние на повседневную жизнь и перспективы развития ребенка (подростка) оказывает школа. На школу возлагаются важнейшие функции: передача знаний, культурных и нравственных ценностей, помощь в социальной адаптации и выработке адекватного социального поведения, содействие личностному росту. Но, к сожалению, школа сегодня зачастую не только не препятствует формированию безответственного, аддиктивного стиля поведения, проявлению насилия, но может и провоцировать, т.к. отсутствие разумного знакомства с реальностью, лишение инициативы провоцирует отрыв от реальности, неумение жить «здесь и сейчас», адекватно реагировать на трудные жизненные ситуации. Познание реальности осложняется еще и тем, что в образовательных учреждениях до последнего времени замалчивались такие важнейшие стороны жизни, как физиология пола, взаимоотношения между полами, причины ИППП, ВИЧ/СПИДа, методы предохранения от них, наркомания. Так, по результатам проведенного исследования в Новосибирске всего 6,2% старшеклассников получают необходимую им информацию по вопро-

сам пола от учителей в школе; 70% подростков Новосибирска и Новосибирской области не обладают достаточной информацией об ИППП, ВИЧ/СПИДе, а также имеют неверные представления о безопасном сексуальном поведении.³

Медицинская профилактика ИППП среди детей и подростков состоит из следующих элементов:

- комплексная оценка уровня здоровья ребенка, подростка;

- составление данных по итогам обследования и наблюдения детей и их родителей, т.к. профилактика ИППП как искаженного поведения ребенка (подростка) кроме общих положений должна опираться на клиническое содержание аномалий, чтобы найти адекватный социальной среде путь реабилитации данного ребенка или подростка;

- реализация санитарно-гигиенических программ для детей и подростков с целью повышения уровня информированности по вопросам сохранения репродуктивного здоровья.

Медицинская профилактика ИППП разделяется на первичную и вторичную. Первичная профилактика направлена на предупреждение заражения путем своевременного информирования и формирования навыков безопасного поведения у здоровых детей и подростков. Первичная медицинская профилактика включает разработку и внедрение комплекса обучающих программ среди подростков и родителей, развитие сети специалистов в области профилактики ИППП/ВИЧ из числа социальных педагогов, врачей, психологов, учителей средних и среднеспециальных учебных заведений, сотрудников молодежных служб, врачей и т.д.

Работа с детьми и подростками складывается из нескольких составляющих:

- 1) работа в организованных коллективах по базовой обучающей программе;

- 2) работа с подростками по программе «равный обучает равного» (подготовка добровольных помощников из числа самих несовершеннолетних);

- 3) подготовка, издание и распространение научно-популярной литературы по вопросам профилактики ИППП, ВИЧ/СПИДа, фармакологических зависимостей.

В течение 1994-1998 гг. сотрудниками Центра «Ювентус» была разработана и апробирована на территории города Новосибирска программа по формированию установок на здоровый образ жизни у подростков. Эта программа ставит своей целью формирование ответственного отношения несовершеннолетних к своему физическому, психическому здоровью и социально приемлемого, максимально безопасного стиля поведения, поэтому она включает вопросы гигиены пола, психогигиены, защиты от сексуального насилия, профилактика абортов, ИППП, СПИДа и т.д. Программа состоит из нескольких самостоятельных блоков, реализация которых требует различных организационных и медико-педагогических подходов.

Одним из «трех китов» программы является психолого-педагогическая деятельность в детских и молодежных коллективах. Специалистами Центра ведутся курсы лекций для детей и подростков в школах города. Разовые лекции или короткие курсы (из 3-4 лекций) проводятся в плановом порядке согласно поступающим заявкам.

В 3-х школах города ведется разработанный сотрудниками Центра спецкурс, рассчитанный на 30-50 часов для каждой группы в зависимости от возраста. При этом используются различные формы работы (лекции, семинары, уроки здоровья, ролевые игры, тренинги). По договоренности с администрацией учебного заведения занятия проводятся в рамках курса “Основы безопасности жизни” или как отдельный факультатив. Дети и подростки посещают занятия по собственному желанию и с согласия родителей (до начала курса в школе проводится родительское собрание). Информация подается блоками, сформированными согласно актуальности подростковых проблем и затрагивающими темы семьи, отношений групп сверстников, любви и влюбленности, аддиктивного поведения, профилактики ИППП и СПИДа, вопросы репродукции. Соответственно теме, занятия проводятся медиком или психологом. Внимания специалиста направлено не только на недостаточную информированность, но и на ошибочные представления и стереотипы поведения, бытующие в подростковой среде, которые могут привести к негативным последствиям.

Вторичная профилактика направлена на несовершеннолетних, уже перенесших ИППП, и цель ее — изменение стиля поведения и предупреждение, таким образом, повторного инфицирования.

Сотрудниками отделения медико-социальной реабилитации и профилактики МКДЦДиП “Ювентус” накоплен определенный опыт профилактической работы с подростками, перенесшими ИППП. В ходе разработки модели вторичной профилактики было обследовано 450 несовершеннолетних больных ИППП. По результатам анализа анкет пациентов, причинами заражения являются: отсутствие знаний об ИППП и мерах их предупреждения (25%); отсутствие навыков ответственного принятия решений и осознанного отказа (20%); отсутствие жизненных установок на сохранение собственного здоровья (19%); промискуитет (19%); сексуальное насилие (13%).

Исходя из установления основных причин, целями профилактической деятельности у несовершеннолетних, таким образом, становятся:

1. Повышение уровня информированности по вопросам ИППП и методов их профилактики;

2. Формирование навыков ответственного поведения, в т.ч. установок на восстановление и сохранение репродуктивного здоровья.

3. Помощь в преодолении тяжелых психологических ситуаций, связанных с фактом заражения (стресс; страх, связанный с тем, что узнают родители и т.п.).

Реализация данных целей осуществляется через психолого-педагогическое воздействие путем изменения привычных опасных стереотипов поведения; формирования реального восприятия окружающего мира и себя в нем; обучения навыкам конструктивного общения; формирования навыков уверенного отказа от в ситуациях опасного выбора.

При проведении вторичной профилактики ИППП объем исполнения реабилитационных уровней определяется для каждого подростка индивидуально, в зависимости от выраженности предъявляемых им проблем.

Из опыта работы Центра “Ювентус” наиболее эффективными являются следующие методики и формы проведения вторичной профилактики ИППП среди несовершеннолетних: индивидуальное информационное консультирование (за 1999 год сотрудниками отделения медико-социальной реабилитации и профилактики было проконсультировано 347 человек); видеолекторий (за год 670 несовершеннолетних пациентов Центра получили информацию на видеолектории); тренинговые группы по освоению навыков безопасного поведения (40 несовершеннолетних пациентов с ИППП стали участниками групп в 1999 году).

Данный вид профилактики ИППП наиболее лично ориентирован и осуществляется через специализированные лечебно-профилактические и социальные государственные учреждения.

ВЫВОДЫ

1. Профилактика ИППП, как раздел формирования гигиенической культуры, может включать этнопсихологический, социально-психологический, медицинский аспекты.

2. Этнопсихологическая профилактика как часть профилактики ИППП в целом требует проведения специальных исследований полового поведения различных народов, т.е. исследование национального фактора. Исследования необходимы с целью разработки адекватных профилактических программ, внедрение которых способствовало бы восстановлению моральных национальных норм и устоев.

3. Важнейшими составляющими социально-психологической профилактики являются участие семьи, школы, как одних из самых главных институтов социализации, в формировании культурных и нравственных ценностей, адекватного социального поведения ребенка, в оказании помощи при социальной адаптации подростка. Для этого необходима организация психолого-психотерапевтических и консультативно-педагогических служб для родителей, оказание помощи учителям в воспитании детей и профилактики, в том числе и ИППП.

4. Медицинская профилактика ИППП разделяется на первичную и вторичную. Первичная профилактика направлена на предупреждение заражения путем своевременного информирования и формирования навыков безопасного поведения у здоровых детей и подростков. Вторичная профилактика направлена на несовершеннолетних, уже перенесших ИППП, и цель ее — изменение стиля поведения и предупреждение, таким образом, повторного инфицирования. Наиболее эффективными оказались такие формы и методы: индивидуальное консультирование, видеолектории, тренинговые группы.

1. Агавелян ОК, Агавелян РО. Современные проблемы профилактики аномального детства: Материалы Всероссийской научно-практической конференции психологов. Новосибирск, 1998: 77-80.

2. Григорьев СВ. Этнопсихология праздника: субъективная парадигма познания народного психологического опыта. М, 1997.

3. Кон ИС. Сексуальная культура России: клубничка на березке. М, 1997.

4. Лузан НВ, Зайцева ЕВ. Половое поведение современных подростков: мифы и реальность. Новосибирск, 1999: 26-28.

5. Мельников ГВ. Телесность человека. М, 1993: 18-28.

6. Эйдемиллер ЭГ, Юстицкий ВВ. Семейная психотерапия. М, 1990: 16.

СЕКСУАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ОТНОШЕНИЕ К ИППП СРЕДИ СТУДЕНТОК НОВОСИБИРСКА

А.А. Хрянин, О.В. Решетников, Т.Р. Тэйнина, А.Д. Анпилогова, Д.И. Иванов

SEXUAL BEHAVIOR AND ATTITUDES TOWARD STDS AMONG FEMALE STUDENTS IN NOVOSIBIRSK

A.A. Khryanin, MD, PhD, O.V. Reshetnikov, MD, DSc, T.R. Teinina, MD, A.D. Anpilogova, MD, D.I. Ivanov, MD, MPH

SUMMARY: The aim of this study was to evaluate sexual behavior, condom use, and attitudes toward sexually transmitted diseases (STDs) among college students in Novosibirsk. 234 female students aged 16-24 years completed a structured anonymous questionnaire concerning sexual behavior, and condom use. The sexual experience was reported by 131 persons (56%). Mean age of the first intercourse was 17.0 years. Each fifth student (20%) reported two or more partners within the last 6 months. About half participants (56%) always or most of the time use condoms during vaginal sex. All the students reported positive attitude toward STDs. The attitude to the STDs was not associated with age, sexual experience, and condom use. In conclusion, knowledge and attitudes toward STDs among female students appeared to be satisfactory.

Key words: sexual behavior, adolescents, sexually transmitted infections, condom use.

РЕЗЮМЕ: Цель настоящего исследования - проанализировать сексуальное поведение, использование презервативов и отношение к ИППП у студенток Новосибирска. Проведено анонимное анкетирование 234 студенток в возрасте 16-24 лет. Сексуальный опыт имелся у 131 из опрошенных студенток (56%). Средний возраст при первом половом контакте составил 17,0 лет. Каждая пятая студентка (20%) сообщила о двух и более половых партнерах в течение последних 6 месяцев. Приблизительно половина участников (56%) всегда или в большинстве случаев использует презервативы при вагинальном половом контакте. Все студентки показали хорошие знания об ИППП и позитивное отношение к сексуальному поведению низкого риска, которые не зависели от возраста, сексуального опыта и использования презервативов. В заключение, знание и отношение к ИППП среди студенток представляется удовлетворительным.

Ключевые слова: сексуальное поведение, молодежь, ИППП, использование презервативов.

Кафедра кожных и венерических болезней Новосибирской государственной медицинской академии, Новосибирск;

А.А. Хрянин
Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск
О.В. Решетников
Новосибирский базовый медицинский колледж, Новосибирск
Т.Р. Тэйнина
Поликлиника №3 ГУ ДКБ, Новосибирск
А.Д. Анпилогова
Университет Алабамы в Бирмингеме, Бирмингем, США
Д.И. Иванов

Department of Dermatology and Venereology of the Novosibirsk State Medical Academy, Novosibirsk, Russia
A.A. Khryanin, MD, PhD
Institute of Internal Medicine, Novosibirsk, Russia
O.V. Reshetnikov, MD, DSc
Medical College, Novosibirsk, Russia
T.R. Teinina, MD
Railway Hospital, Novosibirsk, Russia
A.D. Anpilogova, MD
University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA
D.I. Ivanov, MD, MPH

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в России и странах бывшего СССР отмечаются высокие показатели заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП).^{2,4} Подростки и молодые люди относятся к группе риска и имеют высокую вероятность инфицироваться.^{9,11} Кроме того, юность – тот период жизни, когда начинаются половые отношения и формируются стереотипы сексуального поведения. Объективные знания о сексуальном поведении и информированности об ИППП школьников и студентов необходимы для разработки образовательных программ по половому воспитанию подростков и конкретных мероприятий по профилактике ИППП среди молодежи.

Цель настоящего исследования – проанализировать сексуальное поведение, а также знания и отношение к ИППП среди студенток Новосибирска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено анкетирование 234 студенток педагогического университета, медицинского колледжа и Сибирского независимого института в возрасте 16-24 лет (средний возраст 18,5±0,1 лет). Во время учебных занятий студенткам предлагалось заполнить анонимную анкету, касающуюся некоторых аспектов половой жизни и использования презервативов. Участие было фактически 100% из пришедших в тот день на занятия.

Для оценки отношения к ИППП использовался ранее валидизированный опросник,

включающий 24 вопроса.¹² Вопросы оценивают знания участников и стереотипы в отношении сексуального поведения как потенциального риска заражения ИППП. Участникам предлагается выбрать ответ, который лучше всего отражает, насколько они согласны или не согласны с каждым утверждением (“абсолютно согласен”, “согласен”, “не знаю”, “не согласен”, и “совсем не согласен”). Интегральная оценка располагается в диапазоне от 24 баллов (низкий риск) до 93 баллов (высокий риск). Высокий показатель интерпретируется как отражение поведения, которое предрасполагает к высокому риску заражения ИППП, и, соответственно, низкий показатель предрасполагает к сексуальному поведению с низким риском.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сексуальный опыт имелся у 131 студентки (56,0%). Средний возраст при первом половом контакте составил 17,0±0,1 лет (от 12 до 20 лет). Причинами первого полового контакта были: любовь – 83 (63,4%), половое влечение – 40 (30,5%), любопытство – 28 (21,4%), насилие – 3 (2,3%), алкогольное или наркотическое опьянение – 7 (5,3%), другое – 5 (3,8%). Тридцать опрошенных (22,9%) сообщили о двух или больше причинах.

Количество половых партнеров за последние 6 месяцев было следующим: один партнер у 96 опрошенных (73,3%), два-три партнера – у 23 (17,6%), четыре-пять партнеров – у 1 (0,8%), больше чем пять – у 2 (1,5%), и 7 девушек (5,3%) сообщили, что у них не было ни одного полового партнера.

Среди студенток, имевших сексуальный опыт, 87 (66,4%) полагают, что презервативы могут предохранять от ИППП и ВИЧ-инфекции, 5 (3,8%) так не считали, и 38 (29,0%) не были уверены в каком-то варианте ответа.

Приблизительно половина опрошенных (55,7%) “всегда” или “в большинстве случаев” используют презервативы при вагинальном половом контакте (Таблица 1). Однако, из 67 респонденток, которые практикуют оральные контакты, только 16 (23,9%) всегда или в большинстве случаев при этом используют презервативы, соответственно 13 из 26 (50,0%) студенток, практикующих анальные половые контакты, всегда или в большинстве случаев при этом используют презервативы. Из трех студенток, которые имели более 3 партнеров за последние 6 месяцев, две редко использовали презервативы. Средний возраст первого полового контакта был моложе у тех, кто использует презервативы редко или никогда (16,6±1,3 лет), чем у тех, кто использует презервативы всегда или в большинстве случаев (17,3±1,2 лет, $p = 0,006$).

тивны редко или не использует никогда, уровень знаний об ИППП был несколько хуже ($p < 0,05$), чем среди использующих презервативы всегда или в большинстве случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

В прошлом десятилетия регистрируемая заболеваемость ИППП значительно увеличилась в России и других странах бывшего Советского Союза.²⁻⁴ Гонорея и урогенитальный хламидиоз чрезвычайно распространены среди подростков. Так, заболеваемость гонореей среди подростков составляет 600 на 100 000 в Российской Федерации и США.⁹ Однако неясно, является ли это результатом недостаточного сексуального образования в молодежной среде.

В настоящей работе мы исследовали сексуальное поведение среди студенток Новосибирска. Опыт половой жизни отметили 56% студенток. Аналогичные данные приводятся другими исследователями. Так, по данным опроса в 1995 г. среди 18-летних сексуальные контакты в Новосибирске имели 51%, в

Таблица 1 Частота использования презервативов при вагинальном / оральном / анальном сексе

	Всегда n (%)	В большинстве случаев n (%)	Иногда n (%)	Редко n (%)	Никогда n (%)	Я не занимаюсь сексом n (%)	Всего
Вагинальный секс	27 (20,6%)	46 (35,1%)	26 (19,8%)	14 (10,7%)	18 (13,7%)	-	131 (100%)
Оральный секс	12 (9,2%)	4 (3,1%)	7 (5,3%)	5 (3,8%)	39 (29,8%)	64 (48,9%)	131 (100%)
Анальный секс	1 (0,8%)	12 (9,2%)	5 (3,8%)	2 (1,5%)	6 (4,6%)	105 (80,2%)	131 (100%)

Среди причин, по которым не используются презервативы, были: «я чувствую себя ближе к партнеру без презерватива» – 43 (32,8%), «мой партнер не хочет использовать презерватив» – 30 (22,9%), «презерватив уменьшает мои ощущения» – 21 (16,0%), «я обычно забываю использовать презерватив» – 8 (6,1%), «я не знаю, как использовать презервативы» – 1 (0,8%), «презервативы рвутся, когда я использую их» – 5 (3,8%).

При оценке отношения к ИППП знания оказались удовлетворительными: средний балл был 36,3±0,4 (диапазон 24-57, медиана 36), то есть существенно ниже, чем 66-93 балла (высокий риск заражения ИППП). Знания и отношение к ИППП не были связаны с возрастом, сексуальным опытом, возрастом начала половой жизни и количеством половых партнеров за последние 6 месяцев (Таблица 2). Среди тех, кто использует презерва-

Москве – 51%, в Санкт-Петербурге – 65%.¹ В недавних исследованиях сходные показатели получены в США и некоторых других развитых странах. Так, в США 63% лиц женского пола в возрасте 14-22 лет имели сексуальный опыт.¹⁰ В Швейцарии среди 16-20-летних подростков три четверти сообщили, что имели половые контакты.⁸ В Швеции 64% из 17-летних студенток испытали сексуальный опыт.⁶

В нашем исследовании 12,5% девушек имели более одного партнера за последние 6 месяцев. В США, в исследовании Youth Risk Behavior Survey, среди тех, кто имел сексуальные контакты в течение трех месяцев перед опросом, 15% молодых женщин сообщили о двух и более партнерах в течение этого периода.¹⁰

Несмотря на многочисленные исследования, небольшое внимание уделяется опыту сексуально активных подростков, иному, чем вагинальный половой акт, хотя оральные и анальные контакты также подвергают молодежь риску ИППП.⁷ Оказалось, что среди опрошенных нами девушек 51% практикуют оральные контакты и 19% – анальный секс.

Суммируя представленные выше данные, сексуальное поведение подростков в нашем исследовании в целом сходно с таковым в других странах, в частности в США.

В сопоставлении с развитыми странами в России меньшее число сексуально активных девушек использует презервативы. Около половины респонденток (56%) используют презервативы при вагинальном половом акте всегда или в большинстве случаев. Кроме того, только 24% используют презервативы всегда или в большинстве случаев при оральном сексе и 50% делают это во время анального секса.

Таблица 2 Отношение к ИППП в зависимости от возраста, сексуального опыта, количества половых партнеров и использования презервативов

Переменная	N	Отношение к ИППП (Баллы)
Возраст (годы)		
16-18	128	36,8±0,6
19-24	106	35,6±0,6
Сексуальный опыт		
Да	131	35,8±0,5
Нет	103	36,8±0,6
Возраст начала половой жизни (годы)		
12-16	43	34,6±1,0
17-20	88	36,4±0,6
Количество половых партнеров (за последние 6 месяцев)		
Нет	7	36,0±1,2
Один	96	35,6±0,6
Более одного	26	37,0±1,6
Использование презервативов		
Всегда, в большинстве случаев	73	34,8±0,7
Иногда, редко, никогда	58	37,1±0,8*

* $p < 0,05$

Незащищенный половой акт может быть результатом низкого уровня знаний относительно риска заражения ИППП и ВИЧ-инфекцией или недооценки персонального риска. Мы оценили далее знания и отношение к профилактике ИППП, используя ранее валидизированный опросник.¹² Все участницы показали хорошее знание относительно путей передачи ИППП и позитивное отношение к сексуальному поведению с низким риском заражения ИППП. Ни одна из опрошенных не указала на ответы, которые могут быть интерпретированы как поведение с высоким риском заражения ИППП.

Таким образом, существует несоответствие между декларируемыми студентками достаточно полными знаниями об ИППП и готовностью к сексуальному поведению с низким риском заражения ИППП, и, с другой стороны, фактическими сексуальными контактами с недостаточным использованием средств профилактики ИППП, в частности, презервативов. Подобный факт был описан другими исследователями у подростков и молодых людей. В США 85% подростков сообщили о использовании презервативов со своими партнерами, но только 39% указали, что они откажутся от полового контакта без презерватива. Кроме того, среди подростков очень часты ошибки в использовании презерватива.⁵

Несомненно, полученные нами результаты нельзя экстраполировать на всех подростков и молодых людей, поскольку студенты представляют, вероятно, в интеллектуальном и социальном аспектах наиболее передовую часть молодежи. Для адекватной оценки показателей сексуального здоровья необходимо их

изучение в других группах, например, учащиеся ПТУ, рабочие, молодежь, занятая в сфере бизнеса, торговли и др.

В заключение, знания об ИППП среди студенток Новосибирска представляются удовлетворительными, тем не менее, фактическое использование презервативов не является обычной практикой.

- 1 Лузан НВ, Зайцева ЕВ. Половое поведение современных подростков: Мифы и реальность. Новосибирск 2000; 48 с.
- 2 Привалова НК, Тихонова ЛИ. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации: анализ тенденции и прогноз развития эпидемической ситуации. *Инфекции, передаваемые половым путем* 2000; 5: 35-40.
- 3 Тихонова ЛИ. Общий обзор ситуации с инфекциями, передаваемыми половым путем. Анализ заболеваемости врожденным сифилисом в Российской Федерации. *Вестн дерматол* 1999; 2: 4-7.
- 4 Borisenko KK, Tichonova LI, Renton AM. Syphilis and other sexually transmitted infections in the Russian Federation. *Int J STD AIDS* 1999; 10:665-8.
- 5 Carter S, Koumans E, Sawyer M et al. When condom use isn't enough: multiple measures of condom use among adolescents attending a primary care clinic. STIs at the Millennium: Past, Present and Future. Baltimore 2000: 66.
- 6 Edgardh K. Sexual behaviour and early coitarche in a national sample of 17 year old Swedish girls. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 98-102.
- 7 Gates GJ, Sonenstein FL. Heterosexual genital sexual activity among adolescent males: 1988 and 1995. *Fam Plann Perspect* 2000; 32: 295-7.
- 8 Narring F, Wylder H, Michaud PA. First sexual intercourse and contraception: a cross-sectional survey on the sexuality of 16-20-year-olds in Switzerland. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 1389-98.
- 9 Panchaud C, Singh S, Feivelson D, Darroch JE. Sexually transmitted diseases among adolescents in developed countries. *Fam Plann Perspect* 2000; 32:24-32.
- 10 Santelli JS, Brener ND, Lowry R et al. Multiple sexual partners among U.S. adolescents and young adults. *Fam Plann Perspect* 1998; 30:271-5.
- 11 Xu F, Schillinger JA, Markowitz LE et al. Repeat *Chlamydia trachomatis* infection in women: analysis through a surveillance case registry in Washington State, 1993-1998. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1164-70.
- 12 Yarber WL. Evaluation of the health behavior approach to school STD education. *Journal of Sex Education and Therapy* 1988; 14: 33-38.

СЛУЧАИ РЕИНФЕКЦИИ
ПОСЛЕ РАННЕГО СКРЫТОГО СИФИЛИСА

А.Б. Пирятинская, С.И. Данилов

REINFECTION FOLLOWING EARLY LATENS SYPHILIS

A.B. Piryatinskaya, S.I. Danilov

SUMMARY: The performed studies of 67 cases of reinfection following early lateens syphilis allowed to prove high efficiency of modern specific methods for syphilis treatment.

Key words: latens syphilis, reinfection.

РЕЗЮМЕ: Проведенные нами исследования по изучению 67 случаев реинфекции после раннего скрытого сифилиса позволили доказать высокую эффективность современных специфических методов лечения сифилиса.

Ключевые слова: скрытый сифилис, реинфекция.

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к вопросу реинфекции сифилиса, несмотря на более, чем 100-летнюю историю ее изучения, не ослабевает до настоящего времени. Актуальность проблемы реинфекции обусловлена ростом заболеваемости сифилисом за последние годы и увеличением числа случаев повторного заражения. Так, если в 1995 году количество случаев реинфекции составило 2,5% от всех зарегистрированных больных, то в 1999 году – 4,42%, в 2000 году – 3,9%. Анализ реинфекции за эти годы говорит, с одной стороны, об эффективности современной специфической терапии, а с другой стороны, об имеющих место социальных предпосылках применительно к данной статистике. С другой стороны, резкое падение нравственности, алкоголизм, употребление наркотиков, раннее начало половой жизни, беспорядочные половые связи и большое количество половых партнеров приводят к повторному заражению. По-прежнему, наиболее высокая заболеваемость отмечается у женщин, что составляет 54%, особенно в возрасте от 20 до 30 лет. Внедрение в практику высокоэффективных средств и методов лечения сифилиса, особенно дюрантных препаратами пенициллинового ряда, значительно повысили процент излеченных больных и позволили сократить сроки лечения, что наряду с современными особенностями течения сифилитической инфекции в современных условиях привело к учащению случаев повторного заражения. По данным ряда авторов в современных условиях рост реинфекции можно объяснить следующими причинами:

1. Улучшение диагностики реинфекции в связи с совершенствованием серологической диагностики и накоплением клинических наблюдений, касающихся особенностей течения сифилиса в современных условиях.

2. Среди больных, страдающих инфекциями, передаваемых половым путем (ИППП) на фоне общей заболеваемости сифилисом увеличилось число лиц, неблагополучных в социальном отношении, таких как БОМЖ, тунеядцы, проститутки, гомосексуалисты, лица, страдающие алкоголизмом и наркоманией.

Впервые критерии диагностики реинфекции были разработаны В.М.Тарновским (1904год), они и сегодня являются актуальными. Повторное заражение диагностируется с учетом клинико-серологических и эпидемиологических данных (классические установки). Особый интерес в связи с этим могут представлять имеющиеся у нас данные о случаях реинфекции после раннего скрытого сифилиса.

**МАТЕРИАЛЫ
И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Наши наблюдения охватывали 5-летний период времени с 1995 по 2000г. Была изучена структура заболеваемости скрытыми формами сифилиса по Санкт-Петербургу, по собственным наблюдениям в количестве 235 случаев и архивным данным 805 случаев, изученных по амбулаторным картам и историям болезни. Кроме того, проанализированы 67 случаев реинфекции. Диагноз реинфекции ставился с учетом следующих критериев: 1) сроки клинико-серологического контроля были от 1,5 до 2-х лет. 2) новое заражение, наличие клинических симптомов сифилиса наблюдалось у всех 67 пациентов. У 92% больных реинфекция была подтверждена исследованием на бледную трепонему и у 100% наблюдались серологические реакции, включающие РСК, РИФ и РИБТ. Как первая, так и последующая инфекция были установлены опытными врачами. На основании изучения случаев реинфекции нами была дана оценка эффективности современных методов специфической терапии. Серологическое исследование сывороток крови пациентов проводилось до и после лечения с использованием РСК с кардиолипидным и ультразвуковым трепонемным антигенами, микрореакции преципитации с кардиолипидным антигеном и реакции IgM-РИФ-абс, выполняющихся по стандартным общепринятым методикам. Сбор материала осуществлялся по специально разработанной программе - «Карта обследования больных скрытым сифилисом». На основе собранной информации была сформирована база данных в формате Microsoft Excel 2000, позволившая осуществлять необходимую сводку, группировку и обработку данных с применением параметрических и непараметрических статистических критериев.

В процессе математико-статистической обработки на ПВМ проводилась проверка статистической достоверности полученных результатов с помощью доверительного критерия Стьюдента *t* и критерия согласия χ^2 Пирсона. Для статистической оценки меры связи между учетными признаками использовался коэффициент сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами были катамнестически изучены 67 историй болезни пациентов с реинфекцией после раннего скрытого сифилиса. Среди них было 32 мужчины (47,8%) и 35 женщины

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия
им. И.И. Мечникова
Кафедра дерматовенерологии
А.Б. Пирятинская,
С.И. Данилов

Saint-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov
Department of Dermatovenereology
A.B. Piryatinskaya,
S.I. Danilov

(52,2%) в возрасте от 17 до 43-х лет. Приведем данные, характеризующие социальный статус пациентов – 53,7% пациентов имели уровень жизни ниже среднего, 68,6% лиц не работали и не учились. Следует отметить, что 87% больных, имеющих постоянную работу, занимали низкоквалифицированные должности (уборщица, дворник, продавец и т.п.) ($p<0,05$). Важными факторами, характеризующими образ жизни пациентов с диагнозом реинфекция, являются наличие привычных интоксикаций у 82% больных и сопутствующих ИППП у 46,4% (трихомониаз, микоплазмоз, гарднереллез, хламидиоз и т.д.). Помимо наличия привычных интоксикаций, низкого уровня жизни, наличия ИППП у исследуемой группы пациентов следует отметить, что 85% больных не состояли в браке, 38,8% имели 2 и 3 партнеров, 32,8% вели беспорядочную половую жизнь. Соответственно приведенные данные свидетельствуют о наличии условий для повторного заражения. Диагноз раннего скрытого сифилиса при первом заражении был достоверен у всех 67 больных. У 45,8% были титры РСК 1\40, у 12,8% – 1\80, у 41,1% – 1\10, у всех больных – РИФ-4+, РИТ – от 75% до 100%. В 75,2% случаев при обследовании полового партнера были выявлены клинические проявления вторичного сифилиса с поражением кожи и слизистых оболочек. Все пациенты по поводу первого заражения получили полноценный курс специфической терапии, состояли на клинико-серологическом контроле в КВД по месту жительства от полутора до 2-х лет в зависимости от сроков негативации РСК и были сняты с учета в связи с негативацией серологических реакций. У 45,5% пациентов диагноз реинфекции был диагностирован после снятия с учета в сроки от 2-х до 5 лет, у 18,9% от 1 до 2-х лет, у 23,7% в течение 5-7 лет, у 11,9% свыше 10 лет ($p<0,05$). Так как диагностика реинфекции после раннего скрытого сифилиса представляет значительные трудности мы включили в нашу группу только тех больных, у которых повторное заболевание протекало с клиническими проявлениями на коже и слизистых оболочках. Среди исследуемой группы пациентов у 68,6% лиц был диагностирован вторичный

сифилис с поражением кожи и слизистых оболочек в виде папулезных сифилидов, розеолезной сыпи и у 31,4% был выявлен первичный серопозитивный сифилис. (см. таблицы 1 и 2).

Следует отметить, что пациенты с локализацией высыпаний в области половых органов в виде эрозивных папул (17,4%) и широких кондилом (8,7%) являются наиболее опасными в эпидемиологическом плане и могут служить источниками заражения. Представляет интерес довольно частая локализация папулезных высыпаний в области ладоней и подошв (39,2%) и довольно большой процент пациентов с экстрагенитальной локализацией шанкра (54,4%). Возможно, что в патогенезе сифилидов ладоней и подошв этой группы больных играют роль наличие привычных интоксикаций (злоупотребление алкоголем, курение), под влиянием которых нарушаются многие вегетативные функции, в частности потоотделение.

Среди наблюдаемых пациентов у 54,6% пациентов наблюдались титры реагинов РВ – 1\160-1\320, у 45,4% – 1\80. РИФ у всех пациентов была резко положительна – 4+, РИТ у 79,3% составляла 100%, 20,7% – от 95% до 84%. У пациентов с проявлениями первичного сифилиса лабораторно была обнаружена бледная трепонема у всех пациентов, у лиц во вторичном периоде сифилиса с поражением кожи и слизистых оболочек только у 17,4%.

Соответственно, диагноз реинфекции у всех больных был подтвержден анамнестически, серологически и лабораторно, установление диагноза и проведение курса специфической терапии у большинства пациентов проводилось в одном и том же стационаре (городская больница №44).

Следовательно, на основании изучения случаев реинфекции можно оценить эффективность специфической терапии у изучаемой группы больных (таблица 3).

ВЫВОДЫ

1. Случаи повторного заболевания были зарегистрированы преимущественно у лиц до 20 лет (87,4%).

2. Лица, повторно заразившиеся сифилисом в 68,7% случаев не работали, 53,7% имели низкий уровень жизни, 82% страдали алкоголизмом или употребляли наркотики, 71,4% больных не имели постоянного полового партнера, 46,4% имели другие ИППП. Следовательно, пациенты нашей группы представляют особую опасность в распространении ИППП.

3. Среди исследуемой группы у 68,6% пациентов реинфекция проявлялась в виде вторичного сифилиса с поражением кожи и слизистых оболочек, в 39,2% случаев в виде папул ладоней и подошв, у 34,7% в виде розеолы и остатков твердого шанкра.

4. На основании изучения случаев реинфекции сифилиса можно считать, что все существующие специфические методы лечения являются эффективными.

Таблица 1 Распределение больных с вторичным сифилисом с поражением кожи и слизистых в зависимости от клинических проявлений

Клинические проявления вторичного сифилиса	Количество пациентов (%)
Розеола, остатки твердого шанкра, полиаденит	34,7%
Папулы ладоней и подошв, полиаденит	39,2%
Эрозивные папулы гениталий и перianальной области, полиаденит	17,4%
Широкие кондиломы	8,7%
Итого	100,0%

Таблица 2 Распределение больных с первичным серопозитивным сифилисом в зависимости от клинических проявлений

Клинические проявления первичного серопозитивного сифилиса	Количество пациентов (%)
Шанкр в области гениталий, регионарный лимфаденит	45,60%
Экстрагенитальная локализация шанкра	54,40%
Итого	100%

Таблица 3 Распределение больных с реинфекцией в зависимости от курса специфической терапии по поводу первого заболевания (раннего скрытого сифилиса в %).

Специфическая терапия	%
Пенициллин	50,6
Бициллины	15,9
Схема СПбГМУ (в методика введения пенициллина в сочетании с дюранными антибиотиками)	19,2
Дюранные антибиотики	10,7
Другие антибиотики	4,5
Итого	100

1 Смирнова ТС, Бородин ИС, Слободзян ГВ. Анализ случаев реинфекции за 1999 год в Санкт-Петербурге. Материалы 35 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» 2000: 21-22.

2 Скрипкин ЮК, Кубанова АА, Шарاپова ГЯ, Селицкий ГД. Инфекции, передаваемые половым путем. Из-во Москва МЕДпресс 1999: 19-20.

3 Пирятинская ВА. Критерии диагностики и особенности течения сифилиса при повторном заражении. Автореферат диссертации Ленинград 1980: 1-2.

4 Шеклаков НД, Студинин АА. К итогам дискуссии по вопросу о рецидиве и реинфекции при сифилисе. Вестник дерматол 1979; 4: 57-58.

5 Милич МВ, Антоньев АА, Мыскин ВС и др. Рецидив и реинфекция при сифилисе. Вестник дерматол 1977; 7: 112.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ
УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА
У БОЛЬНЫХ ГЕРОИНОВОЙ НАРКОМАНИЕЙ

А.С. Нестеров, Н.И. Потатуркина-Нестерова

Ключевые слова: *урогенитальный хламидиоз, героиновая наркомания, особенности течения.*

Проведено изучение особенностей клинических проявлений урогенитального хламидиоза у больных героиновой наркоманией. Выявлен ряд особенностей проявлений данной инфекции: мало- или бессимптомное течение, распространение патологического процесса на наружные и внутренние органы мочеполовой системы, частая ассоциация двух и более урогенитальных инфекций.

В последние годы в структуре ИППП отмечается тенденция к превалированию инфекций, этиологически ассоциированных с такими возбудителями как *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus – II* и др.^{4,7} Возбудителей этих инфекций зачастую трудно идентифицировать, а вызываемые ими инфекции сложнее лечить. Они могут вызывать тяжелые осложнения, приводящие к хроническим нарушениям, инвалидности и даже смерти.^{2,9}

Особую остроту проблема ИППП приобретает на фоне эпидемии наркомании, развивающейся в последние годы. Значение наркотиков как фактора риска широкого спектра ИППП отмечают Y.I. Hser, C.P. Chou et al. (1999), кроме того они являются ко-факторами других заболеваний,¹¹ таких как гепатиты.¹⁰ Однако, имеются лишь единичные ссылки на связь между распространением ИППП и приемом наркотических веществ.^{6,8} Характер проявлений ИППП, протекающих на фоне употребления психоактивных веществ остается мало изученным.

В связи с этим целью работы явилось изучение особенностей клинических проявлений ИППП у больных героиновой наркоманией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 115 больных героиновой наркоманией, находившихся на стационарном лечении в областном наркологическом диспансере г. Ульяновска в период 1999-2000гг. Больные находились на лечении с диагнозом: «Героиновая наркомания II стадия». Все наркоманы вводили героин путем внутривенных инъекций.

Данные, приведенные в таблице 1 свидетельствуют о том, что почти половина заболевших составляют лица в возрасте 21-25 лет – 52 (45,2%). Остальные возрастные группы распределились следующим образом: 26-30 лет – 27 чел. (23,4%), 15-20 лет – 27 (23,5%), 31-35 лет – 5 (4,4%), старше 35 лет – 4 чел. (3,5%).

Анализ возрастного состава больных показывает, что наиболее часто заболеваемость героиновой наркоманией регистрируется в возрасте от 15 до 30 лет, то есть в период наибольшей половой активности. Из всех больных, находившихся под наблюдением, лица мужского пола составили 74,8% (86 человек), женского – 25,2% (29 человек).

В связи с неспецифической симптоматикой диагностику хламидийной инфекции

проводили на основании лабораторных исследований.

Материалом для обнаружения урогенитального хламидиоза служили соскобы эпителия слизистой уретры, цервикального канала, из которых готовили мазки.³ Часть мазков окрашивали по Романовскому-Гимзе для выявления внутриклеточных включений, остальные использовали для прямого варианта МФА (метод флуоресцирующих антител), при котором антитела, меченые флюорохромом образуют соединения со специфическим антигеном, наблюдаемые в люминесцентном микроскопе.¹ В тест-системе прямого МФА использовали овечью хламидийную антисыворотку, меченую флюоресцином изотиоцианатом, и для контрастирования фона – бычий альбумин, меченый родамином, выпускаемый НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АНРФ (Приказ МЗ РФ № 936, 1995г.).

С целью выявления в сыворотке крови больных специфических антител к *Ch. trachomatis* использовали ИФА, который проводили по вышеописанной схеме с использованием тест-системы ЗАО «Вектор-Бест».

Из 115 обследованных урогенитальный хламидиоз (УГХ) выявлен у 46 человек, что составило 40,0%, из них женщин – 9 (19,6%), мужчин – 37 (80,4%).

Заболевание протекало в виде моноинфекции у женщин в 4 случаях, микстинфекции – у 5 пациенток, у мужчин – как моноинфекция у 13 человек и как смешанная инфекция – у 24 больных наркоманией.

При смешанной форме хламидиоз протекал на фоне трихомоноза у 1 мужчины, урогенитального герпеса (УТТ) – в 15 случаях (3 женщины, 12 мужчин), кандидоза – в 4 случаях (2 женщины, 2 мужчин) и уреоплазмоза – у 9 мужчин (табл. 2).

Представленные данные свидетельствуют о практически равном соотношении женщин, больных хламидиозом, протекающим в виде монозаболевания и в ассоциации с другими урогенитальными инфекциями. У мужчин отмечалась иная картина – хламидиоз на фоне других УГИ встречался почти в два раза чаще, чем в виде моноинфекции.

Из таблицы видно, что наиболее часто ассоциантом хламидиоза у больных героиновой наркоманией являлся урогенитальный герпес (15 человек), затем в порядке убывания частоты встречаемости можно отметить уреоплазмоз (9 человек), кандидоз (4 пациента) и трихомоноз (1 больной).

Следовательно, из 46 потребителей наркотических веществ, больных хламидиозом, 29 (63,1%) были поражены еще какой-либо урогенитальной инфекцией, в значительно меньшем количестве случаев – у 17 пациентов (36,9%) хламидиоз протекал в виде моноинфекции.

У всех 46 больных хламидиозом изменений в моче и крови (лейкоцитоз, СОЭ, показатель гемоглобина, количество эритроцитов и др.) не наблюдалось.

Санкт-Петербургская
Военно-медицинская
академия

А.С. Нестеров

Ульяновский
государственный
университет
Н.И. Потатуркина-
Нестерова

Таблица 1 Распределение больных героиновой наркоманией по полу и возрасту

Пол	Возраст									
	15-20 лет		21-25 лет		26-30 лет		31-35 лет		Более 35 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужской	16	13,9	40	34,8	22	19,1	4	3,5	4	3,5
Женский	11	9,6	12	10,4	5	4,3	1	0,9	–	–

Таблица 2 Сопутствующие урогенитальные инфекции у больных хламидиозом

№ п/п	Сопутствующие инфекции	Количество больных	
		Женщины	Мужчины
1.	Трихомоноз	–	1
2.	Урогенитальный герпес	3	12
3.	Кандидоз	2	2
4.	Уреаплазмоз	–	9
	Всего:	5	24

Женщины, с хламидийной инфекцией (9 больных) отметить длительность инкубационного периода и сроки начала клинических проявлений не могли. Во всех случаях заболевание протекало мало- или асимптомно.

Только 5 пациенток отмечали небольшие субъективные расстройства: чувство дискомфорта, зуд и небольшое жжение в уретральном канале. При вовлечении в воспалительный процесс парауретральных желез отмечалась гиперемия их устьев и появление слизистых или слизисто-гнойных выделений после массажа. Вульвиты сопровождалась поражением мочеиспускательного канала. Субъективные ощущения при этом проявлялись в виде зуда и жжения в области половых органов.

Эти же симптомы, а также болезненные ощущения в области наружных половых органов отмечались при развитии бартолинита (2 случая).

Кольпоскопическая картина характеризовалась отеком и гиперемией слизистой оболочки, в 3-х случаях – наличием мелких папул, расположенных на передней губе шейки матки. В подслизистой ткани определялись резко расширенные сосуды.

У 4-х женщин урогенитальный хламидиоз протекал без клинических проявлений, единственным симптомом в этих случаях являлось наличие более 10 лейкоцитов в поле зрения в мазках (окраска по Граму), приготовленных из соскоба уретры, обнаружение в 1-й порции осадка мочи не менее 15 полиморфноядерных лейкоцитов, а также отсутствие другой патогенной флоры.

У мужчин (37 пациентов) с урогенитальным хламидиозом, только 9 больных могли отметить сроки начала заболевания (от 4 нед. до 3 мес.), характеризовавшиеся незначительными субъективными ощущениями. Больных беспокоили слизистые или слизисто-гнойные выделения из уретры, зуд и болезненность в мочеиспускательном канале, учащенные позывы на мочеиспускание. При ассоциации хламидиоза с другими урогенитальными инфекциями указанные симптомы были более выражены, особенно при сочетании УГХ с трихомонозом (1 больной) и уреаплазмозом (9 больных).

У остальных больных давность заболевания выяснить не удалось, никто из обследованных ранее за медицинской помощью не обращался и не лечился.

При уретроскопическом исследовании были обнаружены следующие изменения воспалительного характера: мягкий инфильтрат

задней уретры (25 больных), переходный инфильтрат задней уретры (2 больных), мягкий инфильтрат передней уретры (17 больных), переходный инфильтрат передней уретры (7 больных), твердый инфильтрат передней уретры (3 больных), колликулит (31 больной), грануляции задней уретры (9 больных), грануляции передней уретры (14 больных), структуры передней уретры бульбозного и мембранного отдела у 6 человек.

Из приведенных данных очевидно, что при хламидийном уретрите у больных героиновой наркоманией наиболее часто встречается мягкий инфильтрат передней и заднего отделов уретры и колликулит.

У 19 больных с урогенитальным хламидиозом отмечались явления хронического эпидидимита, характеризующиеся незначительными болезненными ощущениями, умеренным увеличением и равномерным уплотнением придатка яичка.

Более детальное урологическое обследование выявило у всех 37 пациентов хронический простатит. У этих больных предстательная железа была увеличена, пастозна, умеренно болезненна при пальпации.

Таким образом, хламидийная урогенитальная инфекция у женщин, употребляющих героин, протекала, как правило, в мало- или бессимптомной форме. Наиболее характерными клиническими проявлениями являлись легкое воспаление шейки матки с преимущественным поражением наружного зева. У части больных отмечались слизистые выделения из гениталий, рези и жжение при мочеиспускании, бактериологические исследования при этом патогенную микрофлору не обнаруживали. Бессимптомную форму УГХ удавалось выявить только лабораторными исследованиями. Эта форма заболевания приобретает особое значение, так как может служить резервуаром и источником хламидийной инфекции.

У мужчин, употребляющих героин, УГХ редко бывает субклиническим, обычно проявляется в виде не специфического воспаления мочеиспускательного канала и характеризуется вовлечением в процесс у всех больных предстательной железы, часто протекает в ассоциации с другими урогенитальными инфекциями.

Следовательно, клинические проявления урогенитального хламидиоза у больных героиновой наркоманией имели ряд особенностей: мало- или бессимптомное течение, распространение патологического процесса на наружные и внутренние органы мочеполовой системы, частая ассоциация двух и более урогенитальных инфекций.

- 1 Иванова ВС, Сигунова НН, Сухова АП. и др. Об опыте использования современных методов диагностики урогенитального хламидиоза. *Вестн дерматол и венерол* 1998; 5: 62-63.
- 2 Кунгуров НВ, Герасимова НМ, Кузюкова ТВ. и др. Опыт работы Уральского регионального «Герпес-центра» и клиническая эффективность этиопатогенетической терапии рецидивирующего герпеса. *Инфекции, передаваемые половым путем* 1999; 1: 36-38.
- 3 Тищенко МС, Серебряков МЮ, Чайка НА. Хламидийная инфекция. Санкт-Петербург 1996: 25-27.
- 4 Coelho DD. Metronidazole resistant trichomoniasis successfully treated with paromomycin. *Genitourin Med* 1997; 73(5):397-398.
- 5 Hser YI, Chou CP, Hoffman V. et al. Cocaine use and high-risk sexual behavior among STD clinic patients. *J Sex Transm Dis* 1999; 26(2): 82-86.
- 6 McCauley J, Kem DE, Kolodner K. Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. *J «JAMA»* 1997; 7: 1362-1368.

- 7 Ohiemeyer CL, Homberger LL, Lynch DA et al. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in adolescent females; InPouch TV culture versus wet-mount microscopy. *J Adoles Health* 1998; **22(3)**: 205-208.
- 8 Saukhat SR, Tormozova NM, Rabinovich VD et al. The behavioral risk factors for contracting HIV infection in the intravenous administration of narcotics in abusers of psychoactive substances in the city of Rostov-on-Don. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1999; **1**: 97-98.
- 9 Secular A, Kinghom G. British Cooperative Clinical Group national survey on diagnostic issues surrounding genital herpes. MSSVD Special Interest Group on Genital Herpes and the British Cooperative Clinical Group. *Sex Transm Infect* 1999; **75(6)**: 403-405.
- 10 Suganuma N, Ikeda S, Taketa K et al. Risk analysis of the exposure to GB virus C/hepatitis G virus among populations of intravenous drug users, commercial sex workers and male outpatients at STD clinic in Chiang Mai, Thailand: a cross-sectional case-control study. *J Acta Med Okayama* 1998; **52(3)**: 161-167.
- 11 Winokur G, Turvey C, Akiskal H et al. Alcoholism and drug abuse in three groups-bipolar I, unipolars and their acquaintances. *J Affect Disord* 1998; **50(3)**: 81-89.

ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ НЕКОТОРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНОМ ХЛАМИДИОЗЕ У ЖЕНЩИН

С.В. Рищук, В.Г. Кубась, Д.Ф. Костючек

VALUATION OF SIGNIFICANCE SOME LABORATORY TESTS OF FEMALE UROGENITAL CHLAMYDIOSIS

S. V. Rischuk, MD, V.G. Kubas, MD, PhD, D.F. Kostiouchek, MD, PhD

SUMMARY: Objective: To study of importance some laboratory methods (PCR and Serological) and also their combination for confirm Chlamydia aethiologic significance in some pathological process of female urogenital tract counting duration of infection and localization of inflammation.

Patients: 106 women with different pathological process of genital tract. Diagnosis of acute endocervicitis had 20 (8,9%) patients, 46 (43,4%) – chronic Endocervicitis, 39 (36,8%) – chronic salpingoophoritis.

Main Outcome Measure: Methods of investigation were: DNA of *C.trachomatis* by PCR, IgG and IgA antibodies of *C.trachomatis* by IFA (Organics).

Results: IgG of *C.trachomatis* only and in combination with two serological tests (Ig G and IgA) were mostly revealed in groups with chronic inflammatory process in endocervix and in adnexis (in 18,6% and 27,0% cases, $P < 0,001$). We had not reveal these dates in patients with acute endocervicitis (AE). High rate of combination IgG and IgA and positive PCR-test was in group with chronic salpingoophoritis. It was 2,9 times more than that was in with chronic endocervicitis (ChE) and 2,5 times more than in AE ($P < 0,05$). Combination IgG and PCR were often in women with AE and chronic salpingoophoritis (in 35% and in 17,5%). Only PCR-positive test we revealed in mostly cases with AE (40%).

Conclusion: Due to chronisation of urogenital chlamydiosis the first local Infection like as urethra and cervical canal, they are weakening or loosening their meaning as reservoir of infection. The pathogen spread to pelvic organs which are unapproachable for taking material from fallo pian tubes and uterus. Chronical process with fibrosis in inflammatory organs give us sometimes negative results of PCR tests. At this time actually may be used methods of reveals specific antibodies (IgG and IgA).

Key words: Urogenital chlamydiosis – Female chronic infection – Laboratory tests.

РЕЗЮМЕ: Целью работы явилось рассмотрение значения отдельных лабораторных методов (ПЦР и серологических), а также их сочетания для подтверждения этиологической значимости хламидий при некоторых патологических процессах в мочеполовой системе у женщин с учетом длительности инфекции и локализации воспаления.

Обследованы 106 женщин с различной патологией мочеполовой системы. У 20 (8,9%) диагностирован острый эндоцервицит, у 46 (43,4%) – хронический эндоцервицит; хронический сальпингоофорит выявлен у 39 (36,8%) обследованных. Наличие ДНК *C.trachomatis* определяли с помощью ПЦР. Антитела (IgG и IgA) к *C.trachomatis* выявляли методом ИФА (Organics).

Получены следующие результаты: IgG к *C.trachomatis* изолировано, а также сочетание двух серологических тестов (IgG и IgA) выявлены преимущественно в группах с хроническими воспалительными процессами в эндоцервиксе и придатках матки соответственно у 18,6% и 27,9% случаев ($p < 0,001$). У больных с ОЭ указанные показатели не обнаружены. Самая высокая встречаемость сочетания IgG, IgA и положительного ПЦР-теста также в группе с ХСО, что в 2,9 раза больше аналогичного показателя у больных с ХЭ и в 2,5 раза – с ОЭ ($p < 0,05$). Сочетание IgG и ПЦР наиболее часто имело место у женщин с ОЭ и ХСО (у 35% и 17,5% соответственно). Изолированный положительный ПЦР-тест обнаруживался с максимальной частотой у больных с ОЭ (у 40%).

Таким образом, в процессе хронизации урогенитального хламидиоза первичные входные ворота, которыми, чаще всего, является уретра и цервикальный канал, ослабляют или теряют свое значение резервуара инфекции. Возбудитель колонизирует органы малого таза, недоступные или недостаточно доступные для взятия материала (маточные трубы, матка). При хронизации процесса, сопровождающегося фиброзом в очагах воспаления, возможны отрицательные результаты как культурального так и ПЦР-теста; в этих случаях высокое диагностическое значение приобретают методы выявления специфических антител (IgG и IgA).

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз – хронизация инфекции у женщин – лабораторные тесты

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
С.В. Рищук,
В.Г. Кубась,
Д.Ф. Костючек

St-Petersburg State Medical Academy named after I.I.Mechnikov
St-Petersburg Postgraduate Medical Academy
S.V. Rischuk, MD,
V.G. Kubas, MD, PhD,
D.F. Kostiouchek, MD, PhD

ВВЕДЕНИЕ

Среди многообразия инфекционной патологии человека урогенитальный хламидиоз занимает особое место. Инфекции, вызванные *Chlamydia (C.) trachomatis*, признаны самыми распространенными из передаваемых половым путем заболеваний в США. По

данным ВОЗ, в США ежегодно регистрируется около 5 млн. новых случаев хламидиоза, в т.ч. у 250 тыс. новорожденных, в Европе – около 10 млн. случаев. Хламидиозом поражено 30-60% женщин и до 51% мужчин, страдающих негонекокковыми воспалительными заболеваниями мочеполовых органов. Если

учесть, что хламидиоз часто протекает без выраженной симптоматики, лабораторно довольно трудно диагностируется, плохо лечивается, дает массу осложнений, следует ожидать, что он постепенно превратится в своеобразную угрозу обществу.⁴ При стертых и асимптомных вариантах хламидиоза решающую роль в его диагностике играют лабораторные методы. Несмотря на большое количество исследований, критерии диагностики инфекции варьируют у разных авторов. Имеется большая группа исследователей, отдающая предпочтение молекулярно-биологическим методам,^{17,19,21,23,25} другие ученые являются приверженцами культурального.^{1,7,18} Наконец, имеется большая группа авторов, считающая основными серологические тесты.^{22,24} Необходимо отметить, что представители выше названных направлений основывают свои доводы на сравнении чувствительности и специфичности методов при их параллельном применении и сравнении в конкретных клинических ситуациях. При этом использование лабораторных тестов проводилось без учета характера инфекционного процесса: длительности течения и локализации очага инфекции.

Целью наших исследований явилось рассмотрение значения отдельных лабораторных методов (ПЦР и серологических), а также их сочетания для подтверждения этиологической значимости хламидий при некоторых патологических процессах в мочеполовой системе у женщин с учетом длительности инфекции и локализации воспаления.

ГРУППЫ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 106 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, обратившихся с различной патологией мочеполовой системы. Все пациентки по характеру патологических процессов распределились на следующие группы: у 20 (18,9%) женщин диагностирован острый эндоцервицит (ОЭ), у 46 (43,4%) – хронический эндоцервицит (ХЭ). Хронический сальпингоофорит (ХСО) в сочетании с ХЭ (у 24 больных) или без него выявлен у 39 (36,8%) обследованных. У 21 (19,8%) женщины был установлен диагноз бесплодия различной этиологии, у 28 (26,4%) – прослеживался отягощенный акушерский (ОАА) и гинекологический (ОГА) анамнез. Бактериальный вагиноз (БВ) выявлен у 34 (32,1%) женщин; вагиниты различной этиологии – у 48 (45,3%), из которых у 27 (56,3%) – неспецифический бактериальный вагинит (НБВ), у 6 (12,5%) – трихомонадный вагинит (ТВ) и у 15 (31,3%) – кандидозный вагинит (КВ). Контрольную группу составили пациентки (39 человек) без выше названных патологических процессов. У женщин исследовали микроскопически мазки

соскобов из влагалища, уретры и эндоцервикса. Материал был изучен на наличие ДНК *S. trachomatis* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для постановки полимеразной цепной реакции использовали диагностические системы НПФ «Литех», Москва. Антитела (IgG и IgA) к *S. trachomatis* определяли с помощью ИФА (Organics). Статистический анализ осуществляли с применением непараметрических методов (χ^2 -критерия и критерия Фишера).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами были проанализированы результаты различных лабораторных тестов хламидийной инфекции (ДНК в соскобах из цервикального канала и специфических антител в сыворотке крови) и их сочетания в группах с воспалительными процессами в эндоцервиксе и придатках матки. Анализ показал (таблица 1), что IgG к *S. trachomatis* изолировано выявлены в группах женщин с хроническими воспалительными процессами в эндоцервиксе и придатках матки у 16 из 86 (18,6%), в то же время в группе с острыми эндоцервицитами (при давности заражения до 2 месяцев) указанный иммуноглобулин не обнаруживался ($p < 0,001$). Частота встречаемости IgG у женщин только с хроническим эндоцервицитом и хроническим сальпингоофоритом достоверно не отличалась (у 9 из 46, т.е. у 23,9%, против 5 из 40 – 12,5%). Обращает внимание достаточно высокая распространенность этого показателя в контроле (у 9 из 39, т.е. у 23,1%). Поэтому различия между группами с хроническими воспалительными процессами и контрольной статистически не достоверно. Сочетание одновременно двух серологических тестов (IgG и IgA) также характерно для пациенток с хроническими воспалительными процессами в эндоцервиксе и придатках матки (у 24 из 86, т.е. у 27,9%) и не встречалось у больных с острыми эндоцервицитами ($p < 0,001$). Причем, обнаружение выше указанных лабораторных показателей в 2,8 раза больше в группе с хроническим сальпингоофоритом, чем у женщин с хроническим эндоцервицитом ($p < 0,001$). Обращает внимание достаточно низкая выявляемость этих тестов, по сравнению с выше представленными группами, в контроле ($p < 0,001$).

При сопоставлении одновременно трех лабораторных показателей хламидийной инфекции (IgG, IgA и ДНК) получены следующие результаты: самая высокая встречаемость их прослеживалась в группе с хроническим сальпингоофоритом, что в 2,9 раза превысило аналогичный показатель у больных с изолированным хроническим эндоцервицитом, и в 2,5 раза – у женщин с острым эндоцервицитом ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что у всех пациенток с хроническим сальпингоофоритом определялся хронический эндоцервицит.

Сочетание ДНК *S. trachomatis* в цервикальном канале и IgG к возбудителю в сыворотке наиболее часто имело место у женщин с острым эндоцервицитом и у больных с хроническим сальпингоофоритом (у 7 из 20, т.е. у 35% и 7 из 40, т.е. у 17,5%, соответственно). Различия между представленными группами не достоверно. В то же время, обращает внимание почти в 16 раз более частое обнаружение выше указанного сочетания лаборатор-

Таблица 1 Обнаружение лабораторных показателей хламидийной инфекции при некоторых патологических процессах репродуктивной системы у женщин

Лабораторные тесты	IgG		IgG+IgA		IgG+IgA+ ДНК		IgG+ДНК		ДНК		Отсутствие (+) тестов	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Патология	0*	0	0	0	1	5,0	7*	35,0	8**	40,0	4**	20,0
ОЭ (n=20)	11	23,9	7	15,2	2	4,3	1*	2,2	0	0	25	62,5
ХЭ (n=46)	5	12,5	17**	42,5	5	12,5	7	17,5	0**	0	6**	15,0
ХСО (n=40)	8	38,1	4	19,0	1	4,8	1	4,8	0	0	7	33,3
Бесплодие (n=21)	1**	3,6	9**	32,1	2	7,1	3	10,7	4	14,3	9	32,1
ОАА+ОГА (n=28)												
Контрольная группа (n=39)	9	23,1	1	2,6	1	2,6	2	5,1	6	15,4	20	51,3

* – $p < 0,05$ (по сравнению с контролем)
** – $p < 0,001$ (по сравнению с контролем)

ных тестов у пациенток с острым эндоцервицитом и в 8 раз чаще – с хроническим сальпингоофоритом, чем у женщин с хроническим эндоцервицитом ($p < 0,001$). Наблюдалось также отличие по этим показателям двух представленных выше групп (с ОЭ и ХСО) от контрольной ($p < 0,05$). Различия их встречаемости у женщин с отягощенным анамнезом (ОАА и ОГА) и контроле не достоверны.

При анализе встречаемости только одного положительного ПЦР-теста получены следующие данные: чаще всего ДНК *C. trachomatis* обнаруживалась у пациенток с острым эндоцервицитом (у 8 из 20, т.е. у 40%). У женщин с хроническими воспалительными процессами и бесплодием представленный лабораторный признак изолированно в соскобах цервикального канала и вагины дал отрицательный результат. Одинаковая его встречаемость прослеживалась в контроле и у больных с отягощенным анамнезом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленного материала видно, что IgG к *C. trachomatis* чаще выявлялись у больных с хроническим воспалительным процессом. Об этом свидетельствует его высокая частота обнаружения у пациенток с хроническим эндоцервицитом и хроническим сальпингоофоритом. Наши данные согласуются с результатами некоторых исследований о связи идентификации указанного иммуноглобулина с наличием осложнения в виде сальпингита,^{15,16} хотя встречаемость IgG к *C. trachomatis* в сыворотке крови у больных контрольной группы свидетельствует о недостаточной его специфичности для подтверждения хламидийной инфекции.⁵ Одновременное присутствие антихламидийных IgG и IgA наиболее достоверно отражает хронизацию инфекционного процесса и формирование хронического воспалительного очага в органах с цилиндрическим эпителием (преимущественно в маточных трубах), а также осложнений в виде ОАА и ОГА. Эти данные подтверждаются рядом авторов о корреляции между обнаружением иммуноглобулинов (особенно IgA) и наличием осложнений в органах малого таза у женщин.^{10, 12} Однако, идентификация IgA в большей степени свидетельствует об активности хламидийного процесса.²⁰ Отрицательные ПЦР-тесты у этого контингента больных, по-видимому, связаны с отсутствием попадания возбудителя с экссудатом из маточных труб в цервикальный канал.^{2,3,9,13} В литературе также имеются указания на то, что при хронизации инфекции хламидии часто могут не обнаруживаться в цервикальном канале при использовании иммуноферментного анализа и культурального метода.^{8, 14} В этом случае имеют первостепенное значение серологические методы, результаты которых не зависят от локализации очага воспаления.^{2,3,6} При хронизации хламидийной инфекции возможно обнаружение возбудителя методом ПЦР в цервикальном канале совместно с положительными серологическими тестами. Указанное сочетание лабораторных показателей может свидетельствовать о попадании хламидий при обострении инфекции с экссудатом из труб в цервикальный канал и вовлечении его вторично в воспалительный процесс. В литературе имеются единичные данные о положительной корреляции IgA к *C. trachomatis* с ее

обнаружением в мазках методом микроиммунофлюоресценции.¹⁷ Наиболее интересными, на наш взгляд, являются группы больных с положительным ПЦР-тестом и IgG к *C. trachomatis* в сыворотке крови. Наличие представленного сочетания у пациенток с острым эндоцервицитом может свидетельствовать о суперинфекции на фоне уже имеющегося хронического урогенитального хламидиоза вне обострения, а также о реинфекции на фоне сохранившихся титров специфических (IgG) антител после перенесенного заболевания при наличии указания на лечение хламидиоза в анамнезе. Подобное сочетание (положительный ПЦР-тест и наличие IgG к *C. trachomatis*) может иметь место при ранней хламидийной инфекции как результат образования специфических IgG в системе первичного иммунного ответа на 6-8 недель после заражения.² В группу женщин с хроническим сальпингоофоритом входили лица, не лечившиеся антибиотиками при отсутствии заболевания у половых партнеров. Поэтому выше указанное сочетание положительных лабораторных тестов может свидетельствовать о более продолжительном нахождении хламидий в цервикальном канале при их попадании из маточных труб в результате обострения инфекции и ее затухания, характеризующегося снижением диагностически значимых титров IgA в сыворотке крови.

Другая закономерность возникает при более раннем (до 2 месяцев) заражении, когда патоген внедряется во входные ворота с формированием острого первичного очага инфекции. Только на этом этапе инфекционного процесса мы можем максимально эффективно выявить возбудитель в соскобах из уретры, цервикального канала или прямой кишки, что подтверждается высокой частотой положительных ПЦР-тестов в случае формирования острого эндоцервицита хламидийной этиологии у обследованных женщин.

Таким образом, в процессе хронизации урогенитального хламидиоза первичные входные ворота, которыми, чаще всего, является уретра и цервикальный канал, ослабляют или теряют свое значение резервуара инфекции. Возбудитель колонизирует органы малого таза, недоступные или недостаточно доступные для взятия материала (маточные трубы, матка).

При хронизации процесса, сопровождающегося фиброзом в очагах воспаления, возможны отрицательные результаты как культурального так и ПЦР-теста; в этих случаях высокое диагностическое значение приобретают методы выявления специфических антител (IgG и IgA).

- 1 Бескина СР, Мартынова ВР, Шаткин АА. Оптимизация условий культивирования гальпривий (хламидий) в культуре клеток. Труды Института эпидемии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР. Москва, 1979: 41-44.
- 2 Гранитов ВМ. Хламидиозы. Москва: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА, 2000: 192.
- 3 Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Методические материалы. Под ред. К.К.Борисенко. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: Ассоциация САНАМ, 1998: 100-101.
- 4 Машкиллейсон АЛ, Гомберг МА, Соловьев АМ. К проблеме урогенитального хламидиоза. *Заболевания передаваемые половым путем* 1995; 5: 28-33.
- 5 Михайличенко ВВ, Бойцов АГ, Есипов АС. Клиническая интерпретация результатов лабораторного обследования пациентов с урогенитальным хламидиозом. *TERRA MEDICA* 2000; 4: 6-10.
- 6 Ришук СВ, Костючек ДФ, Бойцов АГ. Выявляемость некоторых возбудителей сексуально-трансмиссионных заболеваний при хронических сальпингоофоритах, бактериальных вагинозах и неспецифических бактериальных вагинитах. *Журнал акушерства и женских болезней* 2000; 1: 19-22.

- 7 Савичева АМ, Башмакова МА, Новикова ЛН, Шипицина ЕВ, Тараскина АЕ. Место молекулярно-биологических методов (ПЦР) в диагностике генитальных инфекций. Материалы 2-й Всероссийской конференции «Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний». Москва, 1998: 57-63.
- 8 Arena B, Casares M, Valentine BH, Cooke RP. Evaluation of laparoscopy and endocervical swab in the diagnosis of Chlamydia trachomatis infection of the female genital tract. *Arch Gynecol Obstet* 1993; **253**(1): 5-7.
- 9 Barnes RC. Laboratory Diagnosis of Human Chlamydial Infections. *Clinical Microbiology Reviews* 1989; **128**: 119-136.
- 10 Bjercke S, Purvis K. Characteristics of women under fertility investigation with IgA/IgG seropositivity for Chlamydia trachomatis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; **51**(2): 157-161.
- 11 Clad A, Freidank H, Plunnecke J, Jung B, Petersen EE. Chlamydia trachomatis species specific serology: ImmunoComb Chlamydia bivalent versus microimmuno-fluorescence (MIF). *Infection* 1994; **22**(3): 165-173.
- 12 Dieterle S, Wollenhaupt J. Humoral immune response to the chlamydial heat shock proteins hsp60 and hsp70 in Chlamydia-associated chronic salpingitis with tubal occlusion. *Hum Reprod* 1996; **11**(6): 1352-6.
- 13 Lan J, van den Brule AJ, Hemrika DJ et al. Chlamydia trachomatis and ectopic pregnancy: retrospective analysis of salpingectomy specimens, endometrial biopsies, and cervical smears. *J Clin Pathol* 1995; **48**(9): 815-9.
- 14 Lucisano A, Morandotti G, Marana R, et al. Chlamydial genital infections and laparoscopic findings in infertile women. *Eur J Epidemiol* 1992; **8**(5): 645-9.
- 15 Odland JO, Anestad G, Rasmussen S, Lundgren R, Dalaker K. Ectopic pregnancy and chlamydial serology. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; **43**(3): 271-5.
- 16 Ostaszewska I, Zdrodowska-Stefanow B, Badyda J, Pucilo K, Trybula J, Bulhak V. Chlamydia trachomatis: probable cause of prostatitis. *Int J STD AIDS* 1998; **9**(6): 350-3.
- 17 Quinn TC. DNA amplification assays: a new standard for diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. *Ann Acad Med Singapore* 1995; **24**(4): 627-33.
- 18 Ripa KT. Biological principles of the culture of Chlamydia trachomatis in cell monolayers. *Acta pathol, microb, immunol Scand* 1982; **32**:4-8.
- 19 Ridgway GL, Mumtaz G, Robinson AJ, et al. Comparison of the ligase chain reaction with cell culture for the diagnosis of Chlamydia trachomatis infection in women. *J Clin Pathol* 1996; **49**(2): 116-9.
- 20 Samra Z, Soffer Y. IgA antichlamydia antibodies as a diagnostic tool for monitoring of active chlamydial infection. *Eur J Epidemiol* 1992; **8**(6): 882-4.
- 21 Schachter J, DFA, EIA, PCR, LCR and other technologies: what tests should be used for diagnosis of chlamydia infections? *Immunol Invest* 1997; **26**(1-2): 157-61.
- 22 Schoenwald E, Schmidt BL, Steinmetz G, et al. Comparison of the ligase chain reaction with cell culture for the diagnosis of Chlamydia trachomatis infection in women. *Eur J Epidemiol* 1988; **4**(1): 75-82.
- 23 Taylor-Robinson D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. *Hum Reprod* 1997; **12**(11):113-20.
- 24 Theunissen JJ, Minderhoud Bassie W, Wagenvoort JH, Stolz E, Michel MF, Huikeshoven FJ. Chlamydia trachomatis-specific antibodies in patients with pelvic inflammatory disease: comparison with isolation in tissue culture or detection with polymerase chain reaction. *Genitourin Med* 1994; **70**(5): 304-7.
- 25 Zanetti S, Sechi L, Pinna A, et al. Onetube nested polymerase chain reaction in the diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. *New Microbiol* 1997; **20**(1): 29-34.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА УРОГЕНИТАЛЬНОГО
ХЛАМИДИОЗА У МУЖЧИН

В.Г. Кубась, С.В. Рищук, Д.Ф. Костючек

CLINICAL AND LABORATORY BASIS IN DIAGNOSTICS
OF MALE UROGENITAL CHLAMYDIOSIS

V.G. Kubas, MD, PhD, S.V. Rischuk, MD, D.F. Kostiouchek, MD, PhD

SUMMARY: Patients: Men (N=99) with urogenital tract pathology. We received specific IgG to *C. trachomatis* as unique positive test and they were combined also with IgG and IgA in patients with chronic inflammatory process of urogenital tract (in 27% and in 23,8% cases, $P < 0,05-0,001$). Those positive tests in male with AIU weren't meet or were meet in low percent cases. Positive results of three laboratory dates of Chlamydia infection (Ig G, IgA and PCR) were 3,4 times more in male with ChIP and T and ChIU, than in patients with OU, it was 5 times more comparing with control group. We noticed high frequency (27,8%) isolated positive PCR-test in male patients with AIU, it was 9 times more than in patients with chronic inflammatory process and 15 times more of control group ($P < 0,001$).

Conclusion: Diagnostic of urogenital Chlamydiosis is possible only with complex of clinical and laboratory experiences. Informatively of laboratory tests depends on the chronisation of infection. In primary process when Chlamydia present locally and it's accessible for experience laboratory methods are significance for identified the instigator (culture method and PCR). In chronic process those laboratory tests lose their main significance due to formation of fibrosis and adhesions developed in low and internal genital organs. The main factor in these cases of complex experiences is serological investigation, when their results depends not on localization of infection.

Key words: Urogenital Chlamydiosis – Male chronic infection – Diagnostic of Chlamydiosis.

РЕЗЮМЕ: Обследованы 99 мужчин с патологией мочеполовой системы. Специфический IgG к *C. trachomatis* в качестве единственного положительного теста, а также сочетание IgG с IgA было характерно для пациентов с хроническими воспалительными процессами в органах мочеполовой системы в 27% и 23,8% случаев соответственно ($p < 0,05-0,001$). Указанные тесты у мужчин с ОИУ не встречались или встречались в низком проценте случаев. Положительные результаты трех лабораторных показателей хламидийной инфекции (IgG, IgA и ПЦР) выявлялись в 3,4 раза чаще у мужчин с ХИП и ТхИУ, чем у пациентов с ОУ и в 5 раз – по сравнению с контрольной группой. Обращает внимание высокая частота обнаружения (27,8%) изолированного положительного ПЦР-теста у мужчин с ОИУ, в 9 раз превышающая аналогичный показатель у больных с хроническими воспалительными процессами и в 15 раз – контрольной группы ($p < 0,001$). Представлены клинико-лабораторные критерии диагностики урогенитального хламидиоза у мужчин.

Следовательно, установление диагноза урогенитального хламидиоза необходимо осуществлять, применяя комплексные клинико-лабораторные исследования. Информативность лабораторных тестов при подтверждении данного инфекционного заболевания зависит от хронизации инфекции. При первичном процессе, когда хламидии находятся в первичных очагах и являются доступными для исследователя наиболее значимы лабораторные методы, основанные на обнаружении самого возбудителя (ПЦР и культуральный). При хронизации инфекции выше указанные лабораторные тесты теряют свое перво-степенное значение из-за формирования очагов фиброза и ограничения патогена спайечным процессом в наружных половых органах и органах малого таза. В этом случае в комплексе исследований имеют решающее значение серологические исследования, результаты которых не зависят от локализации очага воспаления.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз – хронизация инфекции у мужчин – диагностика хламидиоза.

Санкт-Петербургская
государственная
медицинская академия
им. И.И. Мечникова
С.В. Рищук,
Д.Ф. Костючек
Санкт-Петербургская
медицинская академия
последипломного
образования
В.Г. Кубась

St-Petersburg State
Medical Academy named
after I.I. Mechnikov
S.V. Rischuk, MD,
D.F. Kostiouchek, MD, PhD
St-Petersburg Postgraduate
Medical Academy
V.G. Kubas, MD, PhD

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы хламидийная инфекция приобрела особую актуальность, являясь серьезной проблемой международных и национальных служб здравоохранения. Несмотря на довольно широкий арсенал лабораторных методов, в урологической и венерологической практике возникают затруднения в подтверждении диагноза урогенитального хламидиоза у мужчин. Проводя комплексное обследование пациентов, традиционно используются все более совершенствующиеся качественные методы (культуральный, молекулярно-генетический), основанные на идентификации возбудителя в первичных воспалительных очагах, доступных для взятия ма-

териала. Однако применение выше указанных лабораторных тестов, даже при заборе секрета предстательной железы и эякулята для исследования, часто не приводило к желаемому успеху при попытке подтверждения этиологического диагноза.¹⁰ С другой стороны, широкое использование альтернативных (серологических) методов и неадекватная оценка их положительных результатов в большинстве случаев преувеличивала этиологическую значимость хламидий в инфекционном процессе.² Важно отметить, что появились немногочисленные данные об отсутствии выявляемости хламидий в мужской уретре и прямой кишке при хронизации инфекционного процесса.^{1, 3, 4, 12}

В связи с вышеизложенным, целью нашей работы явилось обоснование диагноза урогенитального хламидиоза у мужчин с учетом особенностей течения инфекционного процесса и результатов комплексных клинико-лабораторных исследований.

ГРУППЫ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы 99 мужчин в возрасте от 18 до 65 лет. Острый инфекционный уретрит (ОИУ) был диагностирован у 36 (36,4%) человек, из них в 2 случаях сочетающийся с острым инфекционным простатитом (ОИП). У 63 (6,6%) пациентов определен хронический инфекционный простатит (ХИП), который у 16 (25,4%) случаев сочетался с торпидным и хроническим инфекционным уретритом (ХиТИУ), у 3 (4,8%) – с хроническим орхоэпидидимитом (ХОЭ), у 5 (7,9%) – с хроническим циститом (ХЦ) и хроническим пиелонефритом (ХП). Контрольную группу составили 54 пациента без указанных нозологических форм.

У мужчин исследовали бактериоскопически мазки соскобов из уретры, секрета предстательной железы и эякулята. Материал на наличие ДНК *Chlamidia (C.) trachomatis* был изучен методом ПЦР с использованием диагностических систем НПФ «Литех», Москва; антитела (IgG и IgA) к *C. trachomatis* определяли с помощью ИФА (Organics). Статистический анализ осуществляли с применением непараметрических методов (χ^2 -критерия и критерия Фишера).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализирована частота встречаемости лабораторных показателей хламидийной инфекции у мужчин с уретритом и простатитом. Специфические IgG к *C. trachomatis* в качестве единственного положительного теста (таблица 1) выявлен с одинаковой частотой у мужчин с острым инфекционным уретритом и в контрольной группе (у 4 из 36, т.е. у 11,1% и у 6 из 54 – 11,1% соответственно). У пациентов с хроническими воспалительными процессами в органах мочеполовой системы указанный признак идентифицирован в 2,5 раза чаще, чем у мужчин с острым уретритом и контроле ($p < 0,05$). Сочетание одновременно двух серологических показателей (IgG и IgA) также было характерно для пациентов с хроническими воспалительными процессами (у 15 из 63, т.е. у 23,8%) и не встречалось у больных с острым инфекционным уретритом ($p < 0,001$). Присутствие антихламидийных специфических антител (IgG и IgA) было в 3,2 раза чаще у мужчин с хроническим инфекционным простатитом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

При сопоставлении положительных результатов трех лабораторных показателей хламидийной инфекции (IgG, IgA и ПЦР) прослеживается их большая встречаемость ($p < 0,05$) у больных с хроническим инфекционным простатитом в сочетании с ХиТИУ (по сравнению с пациентами с ОИУ – в 3,4 раза; контрольной группой – в 5 раз). При сравнении встречаемости представленных показателей в группе с изолированным хроническим инфекционным простатитом и в группе с сочетанием хронического простатита с хроническим уретритом между ними получено достоверное ($p < 0,05$) отличие (у 2 из 47, т.е. у 4,3% и у 3 из 16 – 18,8% соответственно). По частоте выявления сочетания ДНК *C. trachomatis* и IgG к *C. trachomatis* представленные группы между собой достоверно не отличались. При анализе изолированного положительного ПЦР-теста обращает внимание его высокая частота обнаружения у мужчин с острым инфекционным уретритом, что в 9 раз превысило аналогичный показатель у больных с хроническими воспалительными процессами и в 15 раз – в контрольной группе ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При хронических воспалительных процессах у мужчин, особенно при осложненной форме (ХИП), чаще всего определяются положительные серологические тесты (IgG и IgA), свидетельствующие об обострении хламидийной инфекции. Эти данные согласуются с результатами ряда исследований о корреляции между обнаружением IgG и IgA (в большей степени IgA) в сыворотке крови и наличием осложнений в виде хронического инфекционного простатита.^{16,18} Определение комплекса из трех положительных лабораторных тестов (ПЦР, IgG и IgA) характерно для обострения хронического урогенитального хламидиоза с вовлечением вторично в воспалительный процесс мочеполового канала, вероятно, в результате попадания возбудителя в составе экссудата из предстательной железы. Случаи с сочетанием двух изолированных положительных серологических показателей (IgG и IgA) могут свидетельствовать об обострении хронического урогенитального хламидиоза при фиброзировании очага в предстательной железе и отсутствии, в связи с этим, попадания возбудителя в уретру. По этой причине не наблюдается вторичного вовлечения в воспалительный процесс уретры у представленного контингента больных. Наши данные согласуются с результатами исследований других авторов об уменьшении вероятности обнаружения возбудителя качественными методами (ПЦР и культуральным) в первичном очаге (уретре) при хронизации хламидийной инфекции у мужчин.^{3,4,12} Серологические тесты, результаты которых не зависят от локализации очага воспаления, в данном случае имеют первостепенное значение.^{1, 12, 14, 17} Высокая частота определения ДНК *C. trachomatis* при острых инфекционных уретритах свидетельствует о поступлении возбудителя из очага воспаления в отделяемое уретры.²⁰

В качестве подтверждения полученных данных хотелось бы представить типовое клиническое наблюдение, включающее динамику клинико-лабораторных показателей при хронизации хламидийных инфекций (таблица 2).

Таблица 1 Обнаружение лабораторных показателей хламидийной инфекции при некоторых воспалительных процессах мочеполовой системы у мужчин

Лабораторные тесты	IgG		IgG+IgA		IgG+IgA+ ДНК		IgG+ДНК		ДНК		Отсутствие (+) тестов	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Патология												
ОИУ (n=36)	4	11,1	0	0	1	2,8	2	5,6	10**	27,8	19**	52,8
ХИП±ХиТИУ (n=63)	17*	27,0	15**	23,8	6*	9,5	4	6,3	2	3,2	19**	30,2
Контрольная группа (n=54)	6	11,1	4	7,4	1	1,9	1	1,9	1	1,9	41	75,9

* – достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

** – достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,001$)

Большой П., 32 г. Обращение 07.06.1996 г. с жалобами на слизистые выделения из уретры, преимущественно по утрам; боли тянущего характера в проекции семенных канатиков с обеих сторон. При обследовании в уретре была обнаружена ДНК *C.trachomatis*. Серологические тесты (IgG, IgA) – отрицательные. Лабораторные показатели по другим возбудителям сексуально-трансмиссионных заболеваний – отрицательные. После установления диагноза острого инфекционного уретрита и первичного урогенитального хламидиоза (на основании обнаружения острого очага инфекции, ДНК хламидий и отсутствия других патогенов) проведено комплексное лечение с применением антибиотиков. Параллельно была обследована супруга П., 26 лет., которая по причине отсутствия каких-либо клинических и лабораторных данных за хламидийную инфекцию от лечения отказалась. После лечения пациент П. совместно с супругой был трехкратно обследован через 4, 8 и 12 недель после окончания терапии с целью установления излеченности согласно регламентирующим документам.^{5, 8} После проведенных контрольных тестов был сделан вывод об излеченности пациента от первичного урогенитального хламидиоза. Необходимо отметить, что до 12 недель включительно половая жизнь пары проводилась только с применением барьерных средств защиты (презерватива), начиная с 13 недель – без предохранения. За

весь период наблюдения только один раз из 9 определений (на 16 неделе) был получен положительный ПЦР-тест у супруги. При этом у мужчины через 8 недель после начала половой жизни без барьерной контрацепции (на 20 неделе наблюдения) констатирована реинфекция с формированием острого очага и обнаружением ДНК хламидий в уретре. В дальнейшем при отсутствии лечения острый процесс у пациента перешел в хронический с формированием воспалительного процесса в предстательной железе при отрицательном тесте ПЦР и появлении положительных серологических тестов (IgG, а затем – IgA). Необходимо отметить полное исключение половой жизни пары с другими партнерами в течение всего периода наблюдения.

На заключительном этапе хотелось бы представить критерии диагностики хламидийной инфекции (таблица 3). В случае хламидиоза мочеполовой системы у мужчин поражаются уретра, предстательная железа, семенные пузырьки, яички, придатки яичка, прямая кишка и мочевого пузыря.^{11, 15, 16, 21} При наличии острого или хронического воспалительного процесса в последующем необходимо выяснение этиологической значимости хламидий в его формировании.⁸ Решающее значение в идентификации возбудителя в первичных очагах (чаще в уретре и реже – в прямой кишке) имеют качественные методы – ПЦР и культуральное исследование.^{9, 13, 19} Для установления первичного (свежего) уро-

Таблица 2 Результаты клинического и лабораторного обследования половой пары П.

Показатели	Периоды обследования	Исходное обследование до лечения	Обследование после лечения Мужчины (половая жизнь с БК)				Обследование после лечения Мужчины (половая жизнь без БК)			
			4 нед.	8 нед.	12 нед.	16 нед.	20 нед.	24 нед.	32 нед.	40 нед.
М	Очаг инфекции	+(ОИУ)	-	-	-	-	+(ОИУ)	-	+(ОИП)	+(ХИП)
У	IgG к <i>C.trachomatis</i>	-	-	-	-	-	-	+(1/32)	+(1/128)	
Ж	IgA к <i>C.trachomatis</i>	-	-	-	-	-	-	-	+(1/8)	
Ч	ДНК <i>C.trachomatis</i> в уретре	+	-	-	-	-	+	-	-	
И	Очаг инфекции	-	-	-	-	-	-	-	-	
Н	IgG к <i>C.trachomatis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	
А	IgA к <i>C.trachomatis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	
	ДНК <i>C.trachomatis</i> в ц. канале	-	-	-	-	+	-	-	-	

Примечание: БК – барьерная контрацепция (презерватив)

Таблица 3 Критерии постановки диагноза при урогенитальной хламидийной инфекции у мужчин

ИЗ	Клинические формы ИЗ	Фазы ИЗ	Воспалительные очаги	Лабораторные показатели				
				Серологические			Идентификация возбудителя **	
				IgM	IgG	IgA	ПЦР	Культуральный
УГХ, * Первичный (свежий)	Манифестная или инаппарантная Латентная	Нет	Первичные: уретра, ректум	+	±	±	+	+
			Нет	±	±	±	+	+
УГХ, хронический	Манифестная или инаппарантная	Активная	Хронические: уретра, ректум, простата, яички, сем. пузырьки, придатки яичка, мочевого пузыря	±	+	+	±	±
		Неактивная	±	+	-	+	+	
УГХ, хронический	Латентная	Активная	Нет	±	+	+	±	±
		Неактивная		±	+	-	+	+
		(два варианта)		±	-	-	+	+

Примечание: * – при отсутствии других инфекционных агентов, способных сформировать аналогичный очаг
** – возможно проведение одного ПЦР-теста, при постановке первоочередно культурального теста – обязательное подтверждение отрицательного результата в ПЦР. УГХ – урогенитальный хламидиоз.

генитального хламидиоза (манифестной или инаппарантной формы) необходимо исключить инфекции, вызванные трихомонадами и нейссериями. Подтверждением первичного хламидиоза является нарастание титра IgM к *C. trachomatis*. При отсутствии острого воспалительного очага и положительных результатах ПЦР или культурального метода, независимо от результатов серологических исследований, можно предполагать латентную форму первичного урогенитального хламидиоза. При давности заражения более 2 месяцев, определении хронического воспалительного очага и положительных лабораторных тестах устанавливается диагноз хронического урогенитального хламидиоза в виде манифестной или инаппарантной формы. Положительные серологические тесты (IgG и IgA) при наличии или отсутствии возбудителя в первичных входных воротах (преимущественно в уретре) позволяют говорить об активной фазе инфекции. Диагностически значимые титры IgG (при отрицательных IgA) и положительных результатов ПЦР или культурального метода может свидетельствовать о неактивной фазе хронического урогенитального хламидиоза.^{3,7} При давности заражения более 2 месяцев, отсутствии хронического воспалительного очага в органах мочеполовой системы, а также при обнаружении хламидий несколькими лабораторными тестами можно предполагать латентную форму инфекции.^{3,6} При этом, сочетание одновременно двух положительных серологических тестов (IgG и IgA) независимо от результатов ПЦР и культурального методов свидетельствует об активной фазе инфекционного процесса. Обнаружение специфических IgG (при отсутствии IgA) и самого возбудителя в патологическом материале, а также при одном положительном ПЦР или культуральном тесте предполагает неактивную фазу латентной хламидийной инфекции.

Следовательно, установление диагноза урогенитального хламидиоза необходимо осуществлять, применяя комплексные клинико-лабораторные исследования. Информативность лабораторных тестов при подтверждении данного инфекционного заболевания зависит от хронизации инфекции. При первичном процессе, когда хламидии находятся в первичных очагах и являются доступными для исследователя наиболее значимы лабораторные методы, основанные на обнаружении самого возбудителя (ПЦР и культуральный). При хронизации инфекции вышеуказанные лабораторные тесты теряют свое первостепенное значение из-за формирования

очагов фиброза и ограничения патогена спячным процессом в наружных половых органах и органах малого таза. В этом случае в комплексе исследований имеют решающее значение серологические исследования, результаты которых не зависят от локализации очага воспаления.

- 1 Адаскевич ВП. Инфекции, передаваемые половым путем. Нижний Новгород: Издательство НГМА, Москва: Медицинская книга, 1999: 416.
- 2 Башмакова МА, Бочкарев ЕГ, Говорун ВМ, Савичева АМ, Парфенова ТМ. Хламидиоз. Современные подходы к диагностике и лечению: Пособие для врачей. Москва, 1999: 61.
- 3 Гранитов ВМ. Хламидиозы. Москва: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000: 192.
- 4 Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем: Методические материалы. Под ред. К.К.Борисенко. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: Ассоциация САНАМ, 1998: 100-101.
- 5 Диагностика и лечение урогенитальных инфекций: Методические рекомендации. Под ред. И.Е.Семавина, С.Г.Оганесова, М.Н.Зубкова. Москва, 1991:23- 24.
- 6 Медицинская микробиология. Гл.ред. В.И.Покровский, О.К.Поздеев. Москва: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998: 536-537.
- 7 Ришук СВ, Костючек ДФ, Саматого АБ. Особенности интерпретации результатов серодиагностики у мужчин с урогенитальным хламидиозом до и после лечения: Сб науч трудов. Санкт-Петербург, 2001: 316-318.
- 8 Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Лобзина Ю.В. Санкт-Петербург: Изд. «Фолиант», 2000: 936.
- 9 Савичева АМ, Башмакова МА, Новикова ЛН, Шипицина ЕВ, Тараскина АЕ. Место молекулярно-биологических методов (ПЦР) в диагностике генитальных инфекций: Материалы 2-й Всероссийской конференции «Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний». Москва, 1998: 57-63.
- 10 Сельков СА, Есипов АС, Веденеева ГН, Крылова ТА. Методические проблемы диагностики урогенитального хламидиоза. *TERRA MEDICA* 2001;1: 42-45.
- 11 Тиктинский ОЛ, Михайличенко ВВ. Андрология. Санкт-Петербург: Медия Пресс, 1999: 446.
- 12 Barnes RC. Laboratory Diagnosis of Human Chlamydial Infections. *Clinical Microbiology Reviews* 1989; **128**: 119-136.
- 13 Catry MA, Borrego MJ, Cardoso J, Azevedo J, Santo I. Comparison of the Amplicor Chlamydia trachomatis test and cell culture for the detection of urogenital chlamydial infections. *Genitourin Med* 1995; **71(4)**: 247-50.
- 14 Clad A, Freidank H, Plunnecke J, Jung B, Petersen EE. Chlamydia trachomatis species specific serology: ImmunoComb Chlamydia bivalent versus microimmunofluorescence (MIF). *Infection* 1994; **22(3)**: 165-73.
- 15 Gumus B, Sengil AZ, Solak M. et al. Evaluation of non-invasive clinical samples in chronic chlamydial prostatitis by using in situ hybridization. *Scand J Urol Nephrol* 1997; **31(5)**: 449-51.
- 16 Koroku M, Kumamoto Y, Hirose T. A study on the role of Chlamydia trachomatis in chronic prostatitis-analysis of anti-Chlamydia trachomatis specific IgA in expressed prostatic secretion by western-blotting method. *Kansenshogaku Zasshi* 1995; **69(4)**: 426-37.
- 17 Kumamoto Y, Sato T, Hiroi M, Hashizume S, Nakata H. et al. Assessment of Chlamydia trachomatis-specific IgA and IgG serum antibodies in genitourinary Chlamydia trachomatis infection-comparative study between HITAZYME and IPAZyme. *Kansen-shogaku Zasshi* 1993; **67(4)**: 315-30.
- 18 Maruta N. Study of Chlamydia trachomatis in chronic prostatitis. *Hinyokika Kyo* 1992; **38(3)**: 297-304.
- 19 Naher H, Hochstetter R, Petzoldt D. Evaluating polymerase chain reaction for detection of C. trachomatis in urogenital smear. *Hautarzt* 1995; **46(10)**: 693-6.
- 20 Schoenwald E, Schmidt BL, Steinmetz G, Hosmann J. et al. Diagnosis of Chlamydia trachomatis infection-culture versus serology. *Eur J Epidemiol* 1988; **4(1)**: 75-82.
- 21 Weidner W, Schiefer HG, Krauss H. Role of Chlamydia trachomatis and mycoplasmas in chronic prostatitis. A review. *Urol Int* 1988; **43(3)**: 167-73.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЕ РУБЦЫ

О.С. Озерская

HYPERTROPHIC SCARS

O.S. Ozerskaya

SUMMARY: A short morphological description of hypertrophic scars compared to keloid scars is given, also some up-to-day scars treatment procedures are described. A treatment of 21 patient is described, using therapeutical and dermosurgical methods. Therapeutical methods used is electrophoresis invading of metalloproteinases solution made in Russia, Fermencol, and also phonoforesis of kontraktubeks and madercasol. Per os patients were treated using drags of Zn, Mn, K, and vitamins A, E, C. Among traditional treatment ways, dermabrasion shows us the best result. Because of long rehabilitation period, and a possibility of recurrences of scars, it was supposed to use after dermabrasion of hypertrophic scars and take the culture of autological keratinocits, and this method was used during treatment of 4 patients. The description of treatment of 2 patients is given.

Keywords: hypertrophic scars. kollagenase, dermabrasion. keratinocits;

РЕЗЮМЕ: Дана краткая клиничко-морфологическая характеристика гипертрофических рубцов в сравнении с келоидными рубцами и используемых на сегодня лечебных мероприятий. Описано лечение 21 пациента с помощью терапевтических и дерматохирургических методов. Из терапевтических методов использовалось введение с помощью электрофореза ферментного отечественного поликоллагеназного препарата ферменкол в сочетании с фонофорезом мазей контрактубекса и мадекасола. Среди дерматохирургических методов применялись пилинги, терапевтическая и оперативная дермабразия, введение в рубцы кортикостероидных препаратов. Обнаружено, что оперативная дермабразия дает лучшие результаты. В связи с длительностью реабилитационного периода и возможностью рецидива рубцов, впервые было предложено использовать после дермабразии культуру аутологических кератиноцитов, что было выполнено на 4-х пациентах.

Ключевые слова: гипертрофические рубцы, коллагеназа, дермабразия, кератиноциты.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что рубцы - это результат замещения поврежденных собственных тканей на грубую соединительную в результате оперативных вмешательств и различных травмирующих факторов (механических, температурных, химических, ионизирующего излучения, глубокого деструктивного воспаления и т. д.). А.И. Картамышев и М.М. Желтаков делили рубцы на атрофические, гипертрофические и плоские.^{4,5} И.М. Серебренников выделял нормотрофические, гипотрофические и гипертрофические.¹⁷ В.В. Юденич и В.М. Гришкевич - атрофические, гипертрофические и келоидные рубцы.²⁰ А.Е. Белосусов - атрофические, гипертрофические и келоидные.² Все авторы единодушно выделяют среди других клинических разновидностей - гипертрофические рубцы. Гипертрофические рубцы часто объединяют в общую с келоидными рубцами группу в связи с тем, что оба вида отличаются избыточным образованием фиброзной ткани и возникают в результате неадекватного воспаления, присоединения вторичной инфекции, снижения местных иммунологических реакций, эндокринных дисфункций и др.^{1,2,6,15,20,22} Известно, что в условиях гипоксии и воспаления происходит активизация фибробластов биологически активными веществами. Появляются недифференцированные, патологические, функционально активные клетки с высоким уровнем синтеза коллагена. Образование коллагена преобладает над его распадом из-за уменьшения выработки коллагеназы, специфического фермента, разрушающего коллаген, вследствие чего развивается мощный фиброз тканей в виде гипертрофических или келоидных рубцов.^{12,16} Однако имеются и существ-

венные отличия, на основании которых проводится дифференциальная диагностика между этими двумя видами рубцов. Так, рост гипертрофического рубца начинается сразу после заживления и характеризуется образованием «плюс ткани» по площади равной раневой поверхности.^{1,17,20,27} Субъективные ощущения отсутствуют. Изменение цвета рубца, от розового до белесого, происходит в те же сроки, что и у нормотрофических рубцов. Морфологическая картина также имеет существенные отличия от келоида. Известно, что синтез коллагена в келоидах приблизительно в 8 раз выше, чем в гипертрофических рубцах,⁸ что объясняет меньшее количественное содержание коллагеновых волокон в гипертрофических рубцах, а следовательно, и массу рубца. В гипертрофических рубцах клеток фибробластического ряда меньше чем в келоидных, отсутствуют гигантские, незрелые формы, «зоны роста».^{15,20,28} Для лечения используются различные мероприятия - от терапевтических до хирургических: обкалывание триамсинолоном, использование металлопротеаз, криодеструкция, хирургическое иссечение, пилинги, пескоструйная и оперативная дермабразия.^{3,17,21,22,23,24,27} J. Rheinwald, H. Green разработали технологию серийного культивирования больших количеств кератиноцитов человека.²⁹ После этого открытия началась эпоха лечебного применения клеточной культуры кератиноцитов в восстановлении кожных покровов. В нашей стране трансплантацию фибробластов и кератиноцитов в последнее десятилетие взяли на вооружение в комбустиологии.^{10,11,20,15,26} Интерес к трансплантации кератиноцитов, фибробластов и искусственного заменителя кожи связан не только с возможностью быстро зак-

Кафедра кожных
и венерических болезней
Военно-медицинской
академии,
Санкт-Петербург
О.С. Озерская

Department of skin and
venereal Diseases Medical
Military Academy,
St. Petersburg
O.S. Ozerskaya

рыть дефект в коже, но и с тем, что эти трансплантаты обладают мощным потенциалом для улучшения вида тканей, полученных в результате пересадок. Новообразование сосудов, снятие гипоксии, улучшение трофики, ускорение созревания незрелой ткани – вот морфофункциональная основа этих положительных изменений, происходящих благодаря выделению пересаженными клетками факторов роста и цитокинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из 252 пациентов, обратившихся к нам с рубцами кожи с целью улучшения их вида, 21 (8,3%) были с гипертрофическими рубцами (ГР) в возрасте от 20 до 32 лет. На основании данных анамнеза, осмотра и лабораторных исследований нам не удалось выявить у пациентов с ГР каких-либо серьезных эндокринных и общих иммунологических сдвигов. 12 пациентов (56%) отмечали склонность к медленному заживлению травм кожи, 7 пациентов (35%) указывали на затянувшийся воспалительный процесс, 2 человека (9%) считали, что ГР у них появились на фоне нормально протекающего заживления кожного дефекта. Указание в анамнезе у 91% на затянувшееся воспаление дает основание говорить о неадекватном воспалении как об основной причине образования ГР, что подтверждают данные литературы.⁷ Рубцы состоят в основном из фибриллярного белка – коллагена, который образуется в фибробластах. Специфический фермент, разрушающий коллаген, – коллагеназа относится к специальным ферментам – матриксным металлопротеиназам и секретируется фибробластами, макрофагами, нейтрофилами и эпителиальными клетками.²⁴ Поэтому в основу терапевтического лечения гипертрофических рубцов мы взяли ферментный препарат с поликоллагеназной активностью – ферменкол.

Группе из 15 человек с гипертрофическими рубцами, сроком существования до года мы провели консервативное лечение тремя курсами ферменкола (поликоллагеназа из гидробактерий), вводимого электрофорезом, и тремя курсами мазевых форм контрактубекса в чередовании с мадекасолем, вводимых с помощью фонофореза. Электрофорез и фонофорез препаратов производился ежедневно по 15 сеансов на курс.

15 пациентов с гипертрофическими рубцами до года и 6 – с рубцами старше года лечились с помощью дерматохирургических методов. 4 человека – с помощью пескоструйной дермабразии, осуществляемой аппаратами итальянского производства «Динадерм» и «Кристал». Выбрасывающийся под давлением стерильный песок, содержащий двуокись алюминия, удаляет эпидермис рубца, затем, в зависимости от задачи, можно производить послойное удаление верхних слоев рубцовой ткани. Дермабразия осуществлялась глубоко – до сосочкового слоя (красной росы). Количество сеансов – 10-15 с интервалом в 10-14 дней. Группа из четырех пациентов лечилась курсами средних пилингов, содержащих 50-70% АНА кислоты. 13 пациентам мы провели лечение с помощью различных вариантов оперативной дермабразии. 5 пациентов были прооперированы фрезой Шумана, 8 – с помощью эрбиевого лазера и термокаустики.

Оперативная дермабразия осуществлялась с помощью высокооборотной фрезы (прибор фирмы Schumann), вращающейся со скоростью 30-60 тысяч оборотов в минуту.

Каутеризация также относится к области оперативной дермабразии. В основе каутеризации лежит принцип электротермолиза. Теплом электроэнергии нагревается платиновая петля, с помощью которой производится разрушение верхних слоев кожи или рубца (эффект поверхностного ожога). Глубина поражения зависит от степени нагрева петли и длительности воздействия.

Лазерная шлифовка осуществлялась короткими, в течение 300-350 мкс и высокочастотными импульсами световой энергии (2-16 Дж /см²) с помощью эрбиевого лазера, основанного на эрбий-алюмоиттриевом гранате (Er:YAG), «Добрый Свет», с глубиной проникновения светового луча при одном проходе около 0,2 микрон, длиной волны приблизительно 2,94 мкм. Все варианты оперативной дермабразии осуществляются под местной анестезией 1% лидокаином, новокаином или ультракаином или общим наркозом в зависимости от площади поражения.

Для получения культуры аутологических кератиноцитов за 7 дней до операции мы брали биопсию кожи у пациентов. Выделение и выращивание кератиноцитов для трансплантации на рубцы после дермабразии осуществлялось в отделе клеточных культур Института Цитологии РАЕН, после чего клетки в виде суспензии или многоклеточных пластов транспортировались в операционную.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Результаты терапевтического лечения с помощью нового ферментного препарата ферменкол и мазей контрактубекс в чередовании с мадекасолем оценивались по 3-м клиническим признакам: «тургор», «рельеф», «цвет» по 10-ти балльной шкале для каждого. Оценка в 2-3 балла считалась неудовлетворительной, в 4-5 – удовлетворительной, в 6-7 – хорошей, 8-9 – очень хорошей, 10 – отличной. Динамика изменений средних показателей, характеризующих клиническую картину гипертрофических рубцов на фоне лечения, представлена на рис. 1.

Через 10 недель после лечения улучшение клинической картины оценивалось на 23%, через 20 недель – на 60%, к концу лечения (26 недель) – на 83%. Однако основные показатели для ГР – «тургор» и «рельеф» – улучшаются на 75% или в среднем на 6-7 баллов. Анализ результатов регрессирования показателей на рубцах различного срока давности выявил прямо пропорциональную зависимость эффективности терапевтического лечения от возраста рубцов. Было обнаружено, что рубцы старше 6 месяцев хуже поддаются терапии, чем более молодые. Кроме того, мы отметили, что рубцы этого возраста, как правило, имеют белесую окраску. Уменьшение количества сосудов, уплотнение рубцовой ткани ухудшает ее трофику и эффективность лечебных мероприятий. Поэтому для получения удовлетворительных результатов лечения рубцов со сроком существования больше полугода, демонстрирующих ригидность к терапевтическому лечению, мы подключали 1-2 инъекции кортикостероидов (дипроспана) с результатом лечения также на 7-8 баллов.

Результаты курсового лечения с помощью пескоструйной дермабразии были оценены как удовлетворительные на 4-5 баллов. При удлинении лечения и проведении 2-х курсов по 10-15 процедур, результаты лечения были оценены пациентами как хорошие – на 6-7 баллов. Однако всех пациентов не устраивала длительность лечения и необходимость пользования противовоспалительными средствами в домашних условиях между сеансами.

После проведения одного курса пилинга, все пациенты оценили результаты лечения как неудовлетворительные. Проведение 2, 3 курсов пилингов улучшило результаты. Рубцы стали несколько плосче, однако при опросе пациентов 50% оценили результаты как удовлетворительные, 50% по-прежнему считали лечение неудовлетворительным. В связи с отрицательными результатами лечения гипертрофических рубцов средними пилингами от дальнейшего их использования при рубцах данного вида мы отказались.

Оперативная дермабразия показала лучшие результаты. Все пациенты, получившие лечение фрезой Шумана (5 пациентов), оценили результаты как хорошие – на 6-7 баллов. 8 пациентов, оперированных с помощью термокаустики и эрбиевого лазера, после первой операции оценили результаты лечения как удовлетворительные – на 4-5 баллов. Повторная операция через 6 месяцев после полной эпителизации дала значительно лучшие результаты, оцененные пациентами также как хорошие – на 6-7 баллов. Однако все пациенты отмечали большую длительность реабилитации периода. Следует отметить, что полная эпителизация гипертрофических рубцов после их глубокой оперативной дермабразии происходила значительно позже эпителизации нормотрофических и гипотрофических рубцов и растягивалась на 3-4 недели, в зависимости от площади и высоты рубца, несмотря на использование ранозаживляющих мазей и современных увлажняемых раневых покрытий. В среднем через три месяца рубцы принимали эстетически приемлемый вид, трансформировавшись в нормотрофические, то есть располагающиеся на одном уровне с окружающей кожей.

Пример: Пациентка Светлана П., 26 лет. Обратилась с жалобами на рубец на животе, возникший после полостной операции. Длительное время шов не заживал. После прекращения выделений и эпителизации стал выступать над поверхностью кожи, то есть принял вид гипертрофического. Субъективные ощущения у пациентки отсутствовали. Цвет рубца был ярко розовый. При пальпации имел плотноэластическую консистенцию. Пациентке было назначено лечение ферменколом в сочетании с контрактубексом. По окончании 3-х курсов лечения рубец несколько уплостился, цвет стал бледно-розовым, после чего была сделана операция дермабразии. Пациентка оценила результаты лечения на 8 баллов (рис.2,3).

Использование биотехнологических методов коррекции гипертрофических рубцов

Известно, что в гипертрофических рубцах происходит гиперпродукция коллагеновых

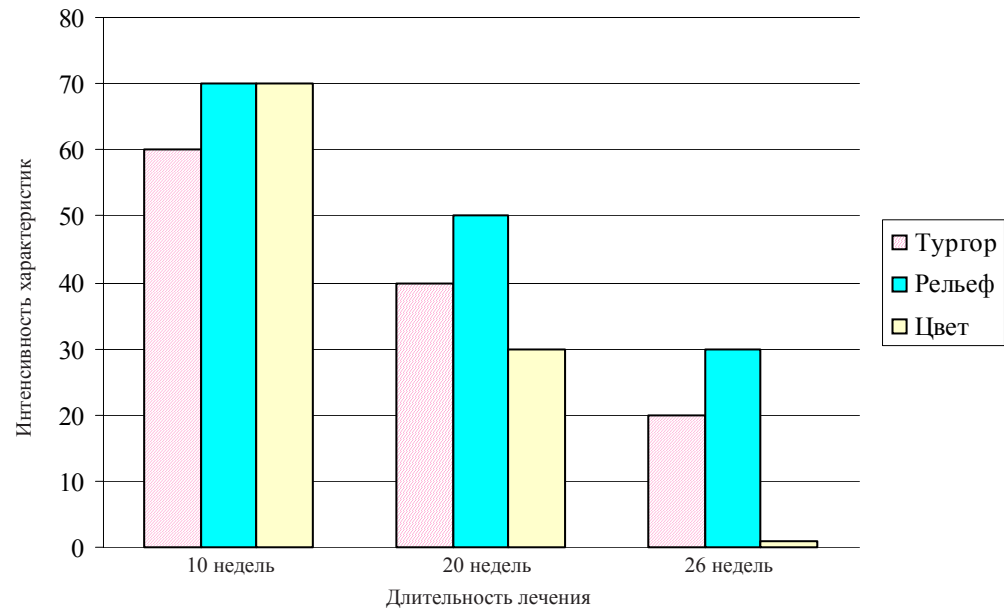
волокон, за счет чего они не только возвышаются над поверхностью кожи, но являются более плотной рубцовой тканью, чем нормотрофические рубцы. Кроме того, эти рубцы, так же как и келоидные, образуются в результате склонности к хронизации воспалительного процесса. С этими фактами связаны более длительные сроки заживления поверхности оперативной шлифовки гипертрофических рубцов, чем нормотрофических. Таким образом, необходимость ускорения эпителизации шлифованной поверхности гипертрофических рубцов выступает настоятельной потребностью для предотвращения возможного рецидива рубцов после их дермабразии. В связи с этим четырем пациентам после оперативной шлифовки были пересажены аутологичные кератиноциты. Беспрепятственное снятие повязок стало возможным на 7-8 день. Отторжение корочек, то есть полная эпителизация рубцов, у всех пациентов наступила в сроки до 14 дней. Таким образом, очевидно значительное ускорение эпителизации при операции дермабразии рубцов с трансплантацией кератиноцитов.

Пациентка Аня К., 22 лет обратилась с жалобами на гипертрофический рубец верхней части груди, возникший на месте бывшего фурункула (рис.4). За неделю до операции у пациентки был взят кусочек кожи для выделения аутологичных кератиноцитов. Операция шлифовки рубцов проводилась с помощью пескоструйной дермабразии на большой мощности в сочетании с термокаустикой. После обработки шлифованной поверхности стерильным физиологическим раствором, на рубцы был пересажен МПАК. Через 8 дней повязка была удалена. Послеоперационная эритема держалась 3 месяца, однако рельеф кожи был выровнен (Рис.5). Через год поверхность шлифовки имела несколько пестрый вид (участки слабо пигментированные сочетались с гиперпигментированными). Через 1,5 года цвет рубца выровнялся, местами рубец напоминал несколько видоизмененную кожу из-за наличия пор и пушковых волос. Пациентка оценила улучшение вида рубца на 9 баллов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапевтическое лечение гипертрофических рубцов на основе коллагеназных препаратов является методом выбора и дает удовлетворительные результаты. При дальнейшем дерматохирургическом лечении терапевтический этап является профилактической мерой против рецидива рубца. Из дерматохирургических методик пилинги дали неудовлетворительные результаты лечения. Результаты оперативной дермабразии были оценены пациентами на удовлетворительно и хорошо. Однако длительный реабилитационный период является отягощающим обстоятельством для такого лечения. Используемая нами пересадка аутологичных кератиноцитов на шлифованную поверхность рубца дала оптимальные результаты лечения, оцененные пациентами на 9 баллов. Кроме того, есть основания ожидать дальнейшего изменение рубцовой ткани в дермоподобную под влиянием цитокинов и факторов роста, выделяемых кератиноцитами.

Рис. 1 Изменение основных клинических характеристик гипертрофических рубцов на фоне лечения ферменколом



ВЫВОДЫ

Оптимальный путь ведения пациентов с гипертрофическими рубцами представляет собой комбинированное терапевтическое и дерматохирургическое лечение.

Биотехнологические методы значительно улучшают вид гипертрофических рубцов. Предложенный нами вариант оперативной дермабразии рубцов с последующей пересадкой многослойных пластов кератиноцитов является наиболее эффективным.

- 1 Болховитинова ЛА, Павлова МН. Келоидные рубцы. Москва: Медицина, 1977;136.
- 2 Белоусов АЕ. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия. СПб: Гиппократ, 1998: 743.
- 3 Жигульцова ТИ, Пархаева ЛВ. Дермабразия в коррекции косметических недостатков. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2000; 1: 63-69.
- 4 Желтаков ММ. Кожные и венерические болезни. Медгиз; 1957: 53.
- 5 Картамышев АИ. Кожные и венерические болезни. Медгиз; 1953: 43.
- 6 Кадонцева Н. Микрористаллическая дермабразия. *Косметика и медицина* 2000; 5-6: 89-93.
- 7 Кожа. Строение, функция, общая патология и терапия. Под редакцией академика АМН СССР А.М.Чернуха и проф. Е.Н.Фролова. Москва: Медицина; 1982: 210-212.
- 8 Лапутин Е. Современное представление о дермабразии. *Les Nouvel Esthetiques* 1999; 1: 18-20.
- 9 Лишниц РУ, Звягинцева ТВ. Межклеточные взаимодействия в раневом процессе. *Клинические аспекты теоретической медицины* 1999; 4:120-123.
- 10 Малахов СФ, Терских ВВ, Баткин ЕА, Васильев АВ, Парамонов БА. Аутоотрансплантация выращенных вне организма эпидермальных кератиноцитов с целью лечения обширных ожогов. *Вестник хирургии им. Грекова* 1993; 4: 59-62.
- 11 Метаномски М. Микродермабразия. *Les Nouvel Esthetiques* 1999; 1: 22-24.
- 12 Назарова ЛВ, Билич ГЛ. Регуляция регенерации. *Морфология* 2000; 3: 87.
- 13 Павлова МН. Морфогенез келоидных рубцов у ожоговых больных. Автореферат док биол наук, Москва 1971: 31.

- 14 Парамонов БА. Современные возможности перспективы развития методов восстановления кожного покрова у тяжелообожженных. Диссертация д-ра мед. наук СПб;1996; 406.
- 15 Плаксин ЛН. Келоидные рубцы после ожога напалмом и их хирургическое лечение. Автореф дис канд мед наук М;1967:14.
- 16 Печенова ТИ, Сизов ВМ, Володина ТТ. и др. Особенности структуры и свойства коллагена послеожогового рубца человека. *Журнал АнУССР.Сер.Б.Геол.хим. и биол. наук* 1988; 11: 73-75.
- 17 Резникова АЕ. Клинико-морфологические особенности лечения, профилактики рубцов лица и шеи у детей. Дис канд мед наук, Москва, 1999: 185.
- 18 Серебренников ИМ. Судебно-медицинское исследование рубцов кожи. Медгиз; Москва, 1962;114.
- 19 Терских ВВ, Васильев АВ. Эпидермальные кератиноциты человека и животных. Москва: Наука; 1999: 103.
- 20 Таганов АВ. Морфологические отличия тканей гипертрофических и келоидных рубцов. Актуальные вопросы дерматологии и венерологии. Сборник трудов. М: 1997: 14-117.
- 21 Шафранов ВВ, Короткий НГ, Таганов АВ, Борхунова ЕН. Келоидные и гипертрофические рубцы: клинико-морфологические параллели. *Детская хирургия* 1998; 4: 30-34.
- 22 Юденич ВВ, Гришкевич ВМ, Юденич АА. Триамцинолона ацетонид в лечении гипертрофических и келоидных рубцов. *Сов Мео* 1985; 2: 26-29.
- 23 Berman B. The treatment of ofhypertrophic and keloid scars. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 591-595.
- 24 Varani J,Wamer RL,Gharaee-Kermani M, Phan SH, Kang S, Chung J, Wang Z, Datta SC, Fisher GJ, Voorhees JJ. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Investig Dermatol* 2000; 14: 480-486.
- 25 Raymond L, BarnhiU. Textbook of Dermatopathology. McGraw-Hill Companies.Inc 1998; Scott R.Granter, Christopher Fletcher., Chapter 30: 657-665, 909.
- 26 Freeman A, Igel H, Herman B. et al. Growth and characterization of human skin epithelial cell cultures. *In Vitro* 1976;12(2):356-357.
- 27 Niessen-FB, Spauwen-PH, Kon-M. The role of suture material in hypertrophic scar formation: Monocryl vs. Vicryl-rapide. *Ann Plast Surg* 1997; 39(3): 254-260.
- 28 Nakajima-H, Kishi-T, Tsuchiya-Y, Yamada-H; Tajima-S. 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): 536-41.
- 29 Rheiwald J,Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cells* 1975;6: 331-344.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ОБЛАСТИ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

С.В. Ключарева, С.И. Данилов, С.В. Старцев, Г.В. Ключарев

USE OF LASER RADIATION IN AESTHETIC MEDICINE

S.V. Kluchareva, S.I. Danilov, S.V. Startsev, G.V. Klucharev

SUMMARY: We have tried to present the data concerning the different types of lasers in dermatocosmetology, especially modern of them using in Russia. Laser treatment of benign vascular tumors and modern clinical classification dependent on the indications for laser treatment are incorporated in the article.

Key words: laser, benign vascular tumors, nevus, hemangioma.

РЕЗЮМЕ: В данной статье приводится описание разновидностей лазерных аппаратов, используемых в дерматокосметологии. Обсуждается современный рынок лазеров в России. Акцент сделан на лазерном лечении сосудистых новообразований кожи, приведена их классификация в зависимости от показаний для лазеротерапии.

Ключевые слова: лазер, новообразования кожи, гемангиома, невус.

ВВЕДЕНИЕ

Настоящий этап развития дерматокосметологии, как одной из наиболее передовых и наукоемких отраслей современной медицины уже невозможно представить без внедрения в практику новых аппаратных технологий коррекции пороков развития и дефектов кожи. Наиболее оправданным, с точки зрения безопасности, селективности и эффективности мы считаем воздействие на новообразования кожи лазерного излучения. Однако, огромные перспективы и преимущества лазеротерапии могут быть реализованы только при условии обоснованного и адекватного применения этой техники специалистом, глубоко разбирающимся в вопросах патологической анатомии кожи и досконально знающим возможности того конкретного аппарата, с которым он работает. Работа с лазерным аппаратом возлагает особую ответственность на врача дерматокосметолога, поскольку осложнения от непрофессионально выполненной лазерной процедуры могут быть необратимыми. В статье А.В. Самцова, Е.И. Заяц, А.А. Божченко «Лазеры в дерматологии: современное состояние проблемы», отмечается, что опыт использования лазерных технологий в нашей стране еще недостаточен и четкие показания для их применения до конца не разработаны.

Будучи вынужденными согласиться в этом с авторами статьи, мы, вместе с тем, продолжая обсуждение проблемы предлагаем собственный взгляд на некоторые из ее аспектов, основанный на многолетнем опыте работы.

Прежде всего, хотелось бы внести дополнения, касающиеся теоретической стороны вопроса, а именно классификации лазеров.

По виду активной лазерной среды различают газовые, жидкостные, полупроводниковые и твердотельные лазеры. В зависимости от способа активации лазерной среды различают непрерывные и импульсные лазеры. Лазеры также можно классифицировать по излучаемой мощности. Так, мощность хирургических (высокоэнергетических) лазеров колеблется от 5 до 200 Вт, а терапевтических (низкоэнергетических, низконтентсивных или мягких (Soft-) лазеров от 1-2 до 200-300 мВт.

В зависимости от класса биологической опасности медицинские лазеры разделяют на 4 категории:

Класс I – лазерное излучение не представляет опасности для кожи и глаз.

Класс II – лазерное излучение представляет опасность для глаз при прямом или зеркально отраженном луче.

Класс III – лазерное излучение представляет опасность для глаз при прямом, зеркальном отраженном и диффузно отраженном луче на расстоянии 10 см, лазерное излучение представляет опасность для кожи при прямом или зеркально отраженном луче.

Класс IV – лазерное излучение представляет опасность для кожи при диффузно отраженном луче на расстоянии 10 см от отражающей поверхности.

На основании изложенных характеристик хирургические лазеры относят к III – IV классам, а терапевтические – к I – II классам.

Лазеры также могут быть разделены по принципу излучения дискретных лазерных линий, т.е. в очень узком интервале длин волн (например, рубиновые (670 нм) и Nd - YAG-лазеры (1064 нм)). В то же время лазеры на alexandrite, алмазе, на красителях, на полупроводниках (830-870 нм) не имеют четких границ линий генерации.

С нашей точки зрения подобная классификация более проста и удобна в практике.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРОВ В ДЕРМАТОЛОГИИ

В настоящее время наиболее широко в медицине применяются CO₂-лазеры, лазеры на ионах аргона и криптона, Nd: YAG-лазеры (непрерывные и импульсные), лазеры на красителях (непрерывные, импульсные), He-Ne и As- Ga – лазеры. Эксимерные лазеры (азотные и т.д.), alexandriteовые, гольмиевые, эрбиевые и лазеры на парах металлов (медь, золото) также все шире применяются в медицине и косметологии (табл. 1).

Современный рынок медицинской аппаратуры представляет лазеры различных фирм. Мы приводим краткий обзор этой техники, в зависимости от страны производителя и назначения приборов.

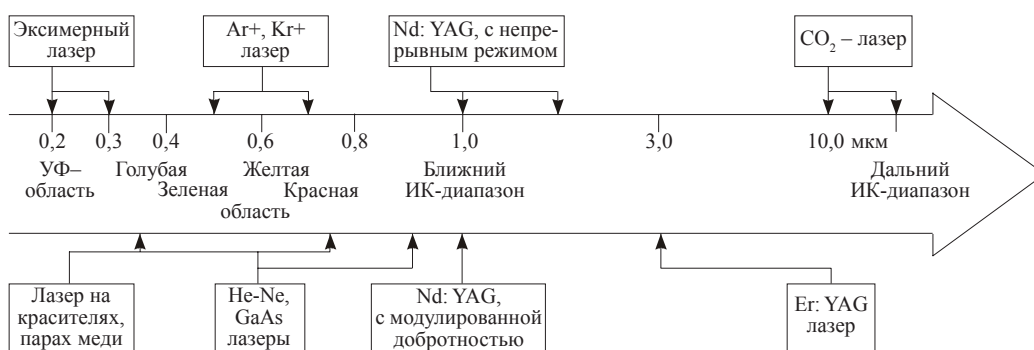
Кафедра дерматовенерологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова

С.В. Ключарева,
С.И. Данилов,
С.В. Старцев,
Г.В. Ключарев

Department of Dermatovenereology of St-Petersburg State Mechnikov Medicine Academy

S.V. Kluchareva,
S.I. Danilov,
S.V. Startsev,
G.V. Klucharev

Таблица 1 Типы лазеров, наиболее часто применяемые в медицине



В Санкт-Петербурге наиболее широко используются американские лазеры фирмы CANDELA:

1. Gentle LASE PLUS – это новейший импульсный лазер на александрите для эпиляции волос с динамической системой охлаждения кожи DCD – применяется для лиц с типом кожи до IV по Фицпатрику.

2. Sclero PLUS – импульсный лазер на красителе для устранения сосудистых дефектов кожи, работающий на четырех длинах волн (585, 590, 595, 600 нм).

3. Skin PLUS 2J – два лазера в одном: эрбиевый и неодимовый предназначенный для лечения рубцов, морщин, удаления доброкачественных образований кожи, гиперпигментаций – эффект очень хороший, но требуется длительный восстановительный период.

4. V-beam – импульсный лазер для устранения сосудистых дефектов кожи и морщин.

Среди лазерных аппаратов российского производства наиболее часто используются: непрерывный Nd:YAG – лазер для лечения сосудистых поражений кожи и коагуляции новообразований с обильной васкуляризацией, CO₂- лазер для удаления новообразований кожи и коррекции морщин в суперимпульсном режиме, либо в комбинации со сканером.

Так же, применяются и полупроводниковые приборы: АТКУС-15 (ЗАО «Полупроводниковые приборы», длина волны 810 нм, мощность -15 Вт) – лазерный аппарат для гипертермии опухолей и коагуляции новообразований кожи, АЛод-01 (НПО «АЛКОМ-медика», длина волны 810 или 980 нм, мощность до 9-12 Вт).

В Москве наиболее широко представлены лазеры производства фирмы Sharplan (табл. 2).

Таблица 2 Лазеры фирмы Sharp

Показания	VascuLight HR	VascuLight VX	Quantum SR	Quantum HR
Большие (до 3,5 мм) и глубокие (до 5 мм) вены ног	+	+		
Васкулярные поражения лица	+	+		
Пигментные поражения	+	+		
Эпиляция волос (от светло-белых до темно-коричневых, включая VI – негроидный тип по Фицпатрику)	+			+
Фотоомолаживание	+	+	+	

Широко используются для лечения сосудистой патологии кожи диодный лазер Medilas D Skin Pulse (фирма «Dornier MedTech», Германия, длина волны 940 нм, мощность 60 Вт), а также его российский вариант ЛМА-40 (КБП, Тула, длина волны 1000 нм, мощность 40 Вт).

Диодная лазерная система Light Sheer американской фирмы Palomar применяется для эпиляции волос – преимущественно темных.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОСУДИСТЫХ ЛАЗЕРОВ

Для лечения сосудистых образований используются следующие лазеры:

1. Аргонный (длина волны – 488-514 нм), применяется для лечения телеангиэктазий, венозных образований, больших капиллярных гемангиом.

2. Криптоновый (568 нм), используется при телеангиэктазиях, больших капиллярных гемангиомах.

3. На парах меди (желтая линия, 578 нм), показания те же.

4. Импульсные, с использованием красителя-родамина (длина волны 585 нм), применяется для лечения телеангиэктазий, мелких капиллярных гемангиом, особенно у детей.

5. С аргонной накачкой (585-690 нм), используется для лечения телеангиэктазий, больших капиллярных гемангиом.⁵

Для воздействия на сосудистые образования импульсными лазерами предпочитают длину волн 577 или 585 нм, соответствующих длине волны поглощения для оксигемоглобина и не дающих сходного эффекта в отношении меланина. Лампа-вспышка генерирует в красителе импульсы длительностью 300-500 мкс.⁸

В основе технологии лежит принцип селективного фототермолиза. Он определяется специфической поглощательной способностью хромофора и длительностью импульса лазерного излучения. Согласно этому принципу, лазерное излучение беспрепятственно проходит сквозь ткань до того момента, пока не достигнет специфического хромофора, чей спектр поглощения соответствует длине волны, испускаемой лазером. При этом свет поглощается и в ткани-мишени генерируется тепло.¹⁰

Определение количества времени, необходимого для разрушения ткани-мишени и сохранения окружающих тканей, производится исходя из принципа «термальной релаксации». Термальная релаксация определяется количеством времени, необходимого для отвода из облучаемой ткани 50% «пикового» количества тепла. Каждый микроскопический хромофор и каждый сосуд имеют свое специфическое время термальной релаксации. У большинства лазеров на красителе длительность импульса составляет около 350-500 мкс, т.е. достаточно короткий период, исключающий риск образования рубцов при воздействии на мелкие сосуды капиллярных гемангиом.⁹

Диодные лазеры ближнего инфракрасного диапазона (810-1000 нм) и выходной мощностью свыше 15 Вт, работающие в импульсно-периодическом режиме, а также непре-

рывный Nd:YAG – лазер с короткими импульсами и длительной межимпульсной паузой (до 1-2 сек), соответствующей системой охлаждения кожи, также весьма эффективны для коррекции различных сосудистых эктазий, в том числе крупного диаметра. Примечательно, что коагуляционный эффект достигается для широкой цветовой гаммы сосудистой патологии и особенно для венозных стволов.

В данной статье, посвященной лечению сосудистой патологии кожи, мы хотели бы поделиться результатами работы лазерного центра кафедры кожных болезней СПбГМА им. И.И. Мечникова, так как обмен опытом между специалистами, занимающимися лазеротерапией сосудистых образований является чрезвычайно важным и позволяет рационально использовать современные достижения лазерных технологий и избежать случайностей и разочарований.

В настоящее время патология сосудов кожи является одной из основных причин обращения пациентов к косметологу. Считается, что ею страдает около 30% практически здорового населения. Ежегодно в США рождается около 40000 детей с гемангиомами. В России, по-видимому, детей с этой патологией рождается не меньше. Поэтому выбор оптимального способа лечения подобных образований важен не только с медицинской точки зрения, но и как фактор социальной реабилитации.

Располагая более чем 7 – летним опытом лечения сосудистых образований кожи у детей и взрослых посредством лазерного воздействия, мы приводим разработанную нами рабочую классификацию сосудистых образований кожи, основанную на принципе наличия показаний и противопоказаний для их лазерного удаления.

Сосудистые невусы (син.: ангиома, гемангиома) встречаются чаще всего в грудном и детском возрасте и поражают прежде всего кожу и слизистые, но могут существовать и в любом другом обильно снабжаемом кровью органе. Сосудистые невусы являются пороком развития кровеносных сосудов, которые могут расширяться или же нормально увеличиваться в количестве. Клинически они выражаются в формировании плоских, узловатых или опухолевидных образований, видимых при рождении ребенка или немного позже.^{1,4} Среди всех доброкачественных опухолей сосудистые составляют 22 %.^{3,7}

Попытки систематизировать гемангиомы в определенные группы относятся к середине XIX века. В настоящее время используется классификация гемангиом по клинико-морфологическим признакам: 1. капиллярная; 2. артериальная; 3. артерио-венозная; 4. кавернозная; 5. плоская.^{2,6}

Гистологическая картина гемангиомы в значительной степени отражает и ее клиническое проявление. Так, при капиллярной гемангиоме отмечается пролиферация эндотелиальных клеток, расширение сосудов; при артериальной гемангиоме образуется значительное количество артериальных сосудов, гиперплазия их стенки за счет мышечного слоя. Плоская гемангиома образует выпячивания и полосы из капилляров, окруженные иногда капсулой с развитием фиброзной ткани. Кавернозная гемангиома состоит из крупных полостей, заполненных кровью и выстланных однослойным эпителием.

В зависимости от показаний для назначения лазеротерапии различают две группы клинических форм гемангиом.

I – группа разновидностей сосудистых невусов, для лечения которых лазеротерапия показана.

Невус пламенеющий (винное пятно) существует с рождения, характеризуется множественными пятнами ярко-розового цвета с четкими границами. Чаще локализуется на задней поверхности шеи (невус Унны). Входит в состав синдрома Стерджа - Вебера - Краббе и синдрома Клиппеля-Треноне, а также синдрома Рубинштейна-Тенби (пламенеющий невус, умственная отсталость, микроцефалия, широкие и большие пальцы кистей и стоп, высокое узкое небо, зубные аномалии, гипертрихоз, особенно спины; синдрома Кобба (пламенеющий невус с сосудистыми нарушениями спинного мозга на соответствующем уровне в виде парезов нижних конечностей, потери чувствительности); синдрома Беквита-Видемана (пламенеющий невус лица, висцеромегалия, неонатальная гипогликемия, макроглоссия, гигантизм, микроцефалия, дольчатость ушных раковин).

Гемангиома кавернозная имеет вид одиночных или множественных опухолевидных сосудистых образований различной величины и мягкой консистенции с бугристой поверхностью. Цвет кожи над ними не изменен или имеет синюшный оттенок. Может встречаться синдром Бина – это сочетание кожных высыпаний с гемангиоматозом пищеварительного тракта.

Невус голубой пузырьчатый характеризуется множественными кавернозными гемангиомами кожи, слизистых оболочек и пищеварительного тракта. Кожные элементы имеют синюшно-багровую окраску и по консистенции напоминают резину. Иногда болезненны при пальпации.

Ангиомы сосудистые – звездочки, состоящие из центрально расположенной питающей артерии с множественными расширенными радикально отходящими сосудами и окружающим эритематозным пятном размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. Пятно бледнеет при надавливании на центральный сосуд. Пульсация в более крупных образованиях указывает на их артериальное происхождение. Появление звездчатых ангиом обусловлено повышением уровня эстрогенов в крови.

II группа сосудистых невусов, при которых лазеротерапия не показана.

Телеангиэктазия эссенциальная генерализованная – редкая аномалия, развивающаяся у детей и взрослых. Пятнистые сетчатые телеангиэктазии располагаются на конечностях, иногда на поверхности тела. Дифференциальный диагноз проводят со вторичной телеангиэктазией после пигментной кератодермы. Лечение не требуется.

Телеангиэктазия невоидная односторонняя характеризуется появлением телеангиэктазии с односторонней локализацией у лиц женского пола в начале менструации или беременности, что ассоциируется с повышением уровня эстрогенов в крови. Элементы, появившиеся в начале беременности, после родов исчезают.

Врожденная телеангиэктатическая мраморная кожа (врожденная генерализованная флэбэктазия) проявляется расширением поверхностных капилляров и вен сразу после рождения. На коже появляется сетчатый рисунок красного цвета, напоминая «мраморную кожу», но отличается большей выраженностью и постоянством. При физической нагрузке, крике, плаче цвет усиливается. По достижении зрелого возраста процесс частично или полностью разрешается без лечения.

Атаксия-телеангиэктазия (Луи-Бар синдром) наследуется по аутоомно-рецессивному типу и характеризуется телеангиэктазиями, развивающимися в возрасте около 3 лет. Телеангиэктазии возникают сначала на конъюнктиве глаза, затем на носовой перегородке, в области моляров, на ушных раковинах, твердом небе. Кроме того, могут отмечаться пятна цвета кофе с молоком, преждевременное поседение волос, изменения по типу склеродермии. Процесс сопровождается атаксией. Лечение: эффективных методов нет. Назначают общеукрепляющие средства, проводят неспецифическую иммунотерапию, переливания плазмы. Прогноз неблагоприятный. Больные умирают в подростковом или юношеском возрасте от легочных инфекций или злокачественных заболеваний лимфорегикулярной системы.

Ангиоматоз геморрагический наследственный (син.: Рандю-Вебера-Ослера) наследственное заболевание кожи и слизистых оболочек, проявляющееся образованием множественных телеангиэктазий в результате дефекта мышечного и эластического слоев стенок сосудов. Заболевание проявляется в детском возрасте рецидивирующими носовыми кровотечениями, в дальнейшем на слизистой оболочке рта, носа, губах, реже на коже лица, появляются мелкие (1-4 мм) красные сосудистые пятна типа телеангиэктазий. Наиболее выраженная клиническая картина формируется в пубертатном периоде, кровоточивость объясняется увеличением содержания активатора пламиногена вокруг телеангиэктазий, что повышает фибринолитическую активность в этих зонах. Дифференцируют от диффузной ангиокератомы туловища Фабри, гемофилии, для которой характерны геморрагии, а не ангиоматозные элементы.

Гемаиома капиллярная (невус земляничной) представляет собой одиночные или множественные выходящие над уровнем кожи элементы ярко-красного цвета с четкими границами. Появляется с рождения или в течение первых 2 месяцев жизни. Излюбленная локализация – лицо, волосистая часть головы, спина, передняя поверхность груди. Выделяют фазы быстрого роста, стабилизации и регресса. У 60% больных полная инволюция наступает к 5-летнему возрасту, у 95%-к 9-летнему. Чаще персистирует на губе, иногда кровоточит. Входит в состав синдрома Казабаха – Мерритта.

Гемангиома смешанная состоит из кавернозного компонента с расположенным над ним земляничным невусом. Редко распространяется на жизненно важные органы, вызывая осложнения, угрожающие жизни (синдром Казабаха-Мерритта). Не требует лечения лазеротерапией, при необходимости назначают преднизолон внутрь по - 4 мг/кг в сутки, регресс наступает через 4 мес после начала лечения. Затем дозу снижают или производят инъекции этого препарата в гемангиому под анестезией. Смешанные гемангиомы могут быть симптомом болезни Горхема (кавернозные гемангиомы и рассасывание костей); синдрома Маффуччи (сочетание кавернозных гемангиом, флэбэктазии, лимфангиом и лимфэктазий с узловатыми энхондромами метафизов длинных трубчатых костей).

Гемангиоматоз диссеминированный – тяжелое заболевание со множественными гемангиомами на коже и во внутренних органах. На коже обычно отмечаются мелкие папулезные гемангиомы красного или багрового цвета. Применяется лечение: кортикостероидными гормонами в сочетании с хирургическими методами и лучевым воздействием.

Гемангиомы также необходимо дифференцировать со злокачественной опухолью – *гемангиооперицитомой*. Это поражение чаще обнаруживается на коже головы и шеи. Оно выглядит как красно-коричневые папулы, которые развиваются из перицитов – гладкомышечных клеток, регулирующих размеры капилляров.

Как видно из приведенной классификации лазеротерапия не всегда показана и даже может быть противопоказана при лечении гемангиом.

Зачастую, клинически точно установить диагноз не представляется возможным. В связи с этим целесообразно учитывать мнение педиатров, ангиологов, онкологов, широко использовать диагностическую биопсию кожи.

В клинике кожных заболеваний СПбГМА для лечения больных с гемангиомами обычно используется лазерный аппарат американской фирмы CANDELA Sclero PLUS. Мы провели лечение различных сосудистых патологий кожи у 420 больных. Распределение пациентов по нозологии, режимам и результатам лечения представлено в табл. 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на разнообразие представленных на российском рынке лазерных аппаратов для целей дерматокосметологии, предпочтение отдается импульсным системам или имеющим возможность импульсно-периодической трансформации лазерного излучения, а также лазерам, работающим по принципу селективного фототермолиза, в бесконтактном режиме.

Достоинство используемого лазерного аппарата Sclero PLUS заключается в том, что лечение проводится в амбулаторных условиях, сама процедура занимает мало времени, бескровна, мало травматична, косметический эффект после лечения наступает полностью и стойкий. Импульсное лазерное излучение можно использовать во всех возрастных группах, имеющих также сопутствующие соматические заболевания.

Таблица 3 Результаты лазеротерапии сосудистых образований кожи

Нозология	Число пациентов	Мощность излучения в Дж на см ²	Число сеансов	Результат
Пламяющийся невус	148	7,5	1-2	Значительное улучшение
Кавернозные гемангиомы	65	8,0	2-3	Исчезновение
Ангиомы	157	7,0	1	Исчезновение
Телеангиэктазии лица	60	6,5	1	Исчезновение

- 1 Звьяркова ФА. Болезни кожи у детей. С-Петербург, 1994:235.
- 2 Иванов ОА. Кожные и венерические болезни, М.: Медицина, 1997, С.-359.
- 3 Цветкова ГМ, Богатырева ИИ. Опухоли кожи. Москва: Медицина, 1992: 294.
- 4 Старцев СВ. Теория и практика лазерной косметологии и терапии: учебное пособие. СПб, 1999: 43.
- 5 Alcalay J, Sandbank M. The ultrastructure of cutaneous venous lakes. *Int J Dermatol* 1987: 645-646.
- 6 Ashinoff R. Introduction to lasers. *Semin Dermatol* 1994: 48-59.
- 7 Cox NH, Paterson WD. Angioma serpiginosum: A simulator of purpura. *Postgrad Med J* 1991:1065-1066.
- 8 Fetsch JF, Weiss SW. Observation concerning the pathogenesis of epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia). *Mod Pathol* 1991 449-455.
- 9 Garden JM, Bakus AD. Clinical efficacy of the pulsed dye laser in the treatment of vascular lesions. *J Dermatol Surg Oncol* 1993: 321-326.
- 10 Geronemus RG. Pulsed dye laser treatment of vascular lesions in children. *J Dermatol Surg Oncol* 1993: 303-310.

МИКРОТОКОВАЯ ТЕРАПИЯ. ОБЗОР МЕТОДОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В АППАРАТНОЙ КОСМЕТОЛОГИИ, ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ И ФИЗИОТЕРАПИИ

Т.А. Никитина

MICROCURRENT ELECTRICAL THERAPY. REVIEW OF METHODS USED IN APPARATES COSMETOLOGY, PLASTIC SURGERY AND PHYSIOTHERAPY

T.A. Nikitina

Микроотоковая терапия - один из электро-терапевтических методов воздействия на организм человека, в котором используется слабый импульсный электрический ток со следующими характеристиками: сила тока 1 -1000 мкА, частота 0,1-300 Гц, напряжение 11-14 В.

По существующей физиотерапевтической классификации микроотоковую терапию можно отнести к низкочастотной электроимпульсной терапии. Различное понимание метода микроотоковой терапии связано с наличием на косметологическом рынке большого количества аппаратов, а также с активной коммерческой политикой различных фирм, продающих данное оборудование.

1. Микроотоки, предлагаемые фирмой Bio Therapeutic Computers (США).

Впервые микроотоки как торговая марка были разработаны и предложены компанией Bio Therapeutic Computers (США). Данный метод запатентован и не может быть повторен ни одной из фирм-производителей косметологического и физиотерапевтического оборудования. В аппаратах микроотоковой терапии используется альтернативный интерференционный переменный и постоянный электрический ток подпороговой интенсивности. Известно, что при действии токами малой интенсивности с субсенсорной (подпороговой) стимуляцией, когда сила тока составляет несколько десятков микроампер, достигаются наиболее быстрые и стабильные результаты: нормализация электрофизиологических процессов и состояния нейро-мышечных структур.^{1,2} При этом видимого сокращения мышечного волокна не происходит, пациент не испытывает чувство дискомфорта, отсутствуют какие-либо парестезические ощущения.

Особенностью микроотоков фирмы Bio Therapeutic Computers является нормализующее действие на метаболизм тканей за счет их влияния на электрофизиологические процессы в клетке. Любое повреждение тканей: травма, воспаление, изменение физико-химических показателей при хроно- и фотостарении – сопровождается нарушениями на клеточном уровне. В результате страдает работа калий-натриевого насоса, изменяются механизмы формирования мембранного потенциала и, следовательно, нарушаются основные этапы жизнедеятельности клетки.³ Привнесенный извне подпороговый электрический импульс «мягко» встраивается в работу «электрического импульса клетки», помогая ей восстановить появившиеся повреждения.

Известно, что разница концентраций

ионов калия, натрия и кальция между внутри- и внеклеточным пространствами имеет большое значение для работы нейро-мышечного волокна.⁴ В катаболической фазе обмена веществ во время мышечной или нервной деятельности калий покидает клетку и заменяется натрием за счет увеличения проницаемости мембраны для последнего в несколько раз. Вследствие этого происходит перезарядка клеточной мембраны – ее внутренняя поверхность заряжается положительно по отношению к наружной (на 30-50 мВ). Натриевые каналы закрываются, происходит открытие потенциалзависимых калиевых каналов. В результате выхода натрия из клетки начинается процесс восстановления мембранного потенциала, формируется потенциал покоя клетки. В его составе выделяется фаза абсолютной рефрактерности – отсутствие чувствительности к любому раздражителю.⁵ Микроотоки, используемые Bio Therapeutic Computers, по форме импульса повторяют импульс, генерируемый клеткой, не травмируют ее и не «заставляют работать» в фазу «отдыха».

Энергию для работы калий-натриевого насоса клетка получает при расщеплении АТФ. при работе фермента АТФ-азы, активированного вышеназванными клеточными ионами.³ Привнесенные извне микроотоки не требуют расхода энергии (аккумулированной в фосфатных связях) от поврежденной клетки, максимально сохраняя ее.

При сокращении мышечного волокна потенциал действия распространяется внутрь клетки и вызывает высвобождение кальция из депо. В присутствии АТФ происходит изменение пространственного положения тропонина – нить тропомиозина сдвигается и открываются участки актина, присоединяющие миозиновые головки. При отсутствии повторного возбуждения ионы кальция закачиваются из межфибрилярного пространства в систему саркоплазматического ретикулума. Это приводит к снижению их концентрации и отсоединению от тропонина. Вследствие этого тропомиозин возвращается на прежнее место и снова блокирует активные центры актина. Применение микроотоков при различных повреждениях позволяет нормализовать измененные метаболические процессы, связанные с дисбалансом ионов кальция.^{1,5}

Таким образом, микроотоки оказывают регулирующее воздействие на формирование мембранного потенциала клетки посредством нормализации функции калиевых, натриевых и кальциевых каналов. Форма и физические характеристики генерируемых электрических импульсов позволяют в физиоло-

Группа компаний
«СпортМедИмпорт»
Т.А. Никитина

Company group
«SportMedImport»
T.A. Nikitina

гическом режиме вмешиваться в биоэлектрические процессы клетки, не нарушая фаз потенциала действия и покоя, а также не влияя на фазу абсолютной рефрактерности. Применение микротоков с вышеописанным механизмом действия характеризуется благоприятными отдаленными результатами после курса процедур.

Основными эффектами воздействия микротоков на ткани человеческого организма являются: нормализация электрофизиологических процессов на уровне клетки; нормализация деятельности нейро-мышечной ткани; противовоспалительный, анальгезирующий лимфодренажный и регенерирующий эффекты, а также увеличение степени проникновения активного косметического или лекарственного вещества вглубь ткани (эпидермиса).

Показания для проведения процедуры микротоковой терапии:

- признаки воспаления (острого, подострого, хронического);
- нарушения лимфообращения в тканях;
- снижение мышечного тонуса в области лица или тела, а также наличие целлюлитных очагов (гидролипидистрофия);
- признаки гипертонуса мышц небольшого размера;
- необходимость более глубокого введения активного вещества в кожу (ионофорез);
- проведение процедур, улучшающих регенерацию тканей после повреждения.

В аппаратах, предлагаемых компанией Bio Therapeutic Computers, заложены программы для работы по лицу и телу. Наиболее популярной в терапевтической и эстетической косметологии является процедура микротокового лифтинга. Она состоит из следующих этапов: нормализации нарушенного тонуса мышц лица, лифтинга, введения косметического ампульного средства, а также проработки отдельных наиболее глубоких морщин и складок. Эффект от процедуры заметен сразу после ее окончания, своего максимума он достигает на следующий день и сохраняется в течение нескольких последующих.

Другие программы позволяют за несколько дней снять явления острого воспаления при различной кожной патологии – нераспространенные папулезные и пустулезные высыпания при акне, простой дерматит, розацеа, атопический дерматит, экзема. При этом после первых двух процедур исчезают отек, зуд и болевой синдром, восстанавливается нормальная гидратация поврежденного участка ткани. Кожа становится эстетически привлекательной, что сказывается на психологическом состоянии пациента и на благоприятном прогнозе всей терапии.

В пластической хирургии на этапе ранней реабилитации, особенно при операциях по омоложению и формированию контуров лица, используется микротоковый лимфодренаж. Он позволяет снять отек в зоне оперативного вмешательства, уменьшить напряжение тканей в области сформированного кожно-мышечного лоскута, ликвидировать болевые и парестетические ощущения, сохранить тургор, тонус кожи лица и шеи, уменьшить сроки дальнейшей реабилитации пациентов.

Для сферы косметологии тела наиболее важны лимфодренажный, противовоспалительный, обезболивающий и тонизирующий

эффекты. Особой популярностью пользуются лимфодренажный массаж всего тела или отдельных проблемных зон, микротоковый миолифтинг груди и снятие болевых ощущений при различных состояниях (корешковые боли при остеохондрозе различной локализации, предменструальный синдром, синдром «тяжелых ног», начальные стадии варикозного расширения вен и т.п.).

К сожалению, аппараты микротоковой терапии фирмы Bio Therapeutic Computers на сегодняшний день недостаточно известны среди врачей различных специальностей, в связи с чем на практике используется лишь малая часть их терапевтических возможностей.

Физические и технические характеристики микротоков Bio Therapeutic Computers следующие: вид электрического тока – импульсный переменный или постоянный, форма волны – 4 вида, количество частот – две (интерференция), диапазон частот – 0,1-300 Гц, диапазон силы тока – 40-180 мкА, «ткани-мишени» – эпидермис, дерма, нейро-мышечная ткань, гладко-мышечные клетки кровеносных и лимфатических сосудов.

2. Микротоки с электромиостимуляционным механизмом действия.

В настоящее время на косметологическом рынке существует множество аппаратов для проведения микротоковой терапии, которые объединяет сходный механизм действия на нейро-мышечные структуры. Учитывая физические и технические характеристики электрического тока, генерируемого указанным оборудованием, эти методы можно отнести к мягкой переменноточковой электромиостимуляции.

В физиотерапии электромиостимуляция применяется для воздействия на поврежденные нервы и мышцы, а также на внутренние полые органы, содержащие в своей стенке гладкомышечные элементы. При раздражении электрическим током мышцы или нерва изменяется их биоэлектрическая активность, формируются спайковые ответы, приводящие к сокращению мышечного волокна вне зависимости от фазы мембранного потенциала клетки. При определенной частоте следования экзогенного электрического импульса формируются соответствующие ответы мышц на воздействие: тетанус, зубчатый тетанус или полный тетанус.^{2,4} Нейро-мышечная структура работает в напряженном режиме, нарушаются биоэлектрические процессы в клетке. В результате при длительной неконтролируемой стимуляции истощаются резервные возможности, мышца перестает реагировать на экзогенное воздействие, развивается ее выраженная гипотония. Внешние изменения контуров мышц лица и тела характеризуются эстетической непривлекательностью, что естественным образом не устраивает клиента косметологического кабинета. В данной ситуации необходимо помнить, что в косметологическом кабинете специалист работает с нормальной, а не с поврежденной нейро-мышечной тканью.

При возбуждении нейронов наибольший эффект отмечается в случае совпадения частотного диапазона электромиостимуляции с оптимумом спайков в нервных проводниках.^{1,2} Клинически это проявляется различной степенью интенсивности видимого сокращения мышцы (пассивная изометрическая гимнастика).

тика). При этом клиент ощущает выраженный дискомфорт и сокращение отдельных мышц. Данный физиотерапевтический механизм воздействия в эстетической косметологии применяется в постоянно- и переменноточковых миостимуляторах для коррекции фигуры и овала лица. На сегодняшний день многие специалисты-косметологи и их клиенты отказываются от миостимуляции на лице, хотя эта процедура высокоэффективна при выраженном деформационном типе старения. Основной причиной отказа является ранее неконтролируемое применение методики независимо от показаний и степени деформации тканей лица без учета возраста клиента, наличие болевого синдрома при проведении процедуры.

В связи с быстрым расширением предоставляемых услуг и стремлением повысить качество косметологической процедуры за последний год появились аппараты, дающие возможность комплексной коррекции контуров тела и ухода за лицом, шеей и областью декольте. Предлагаемые в них стандартные программы предусматривают ограниченный диапазон выбираемых параметров подаваемого электрического импульса: небольшой диапазон частот и формы волн, что не всегда позволяет подобрать индивидуальную программу миостимуляции каждому клиенту. В этих аппаратах используется переменный импульсный электрический ток, сохраняющий все основные механизмы действия вышеописанной миостимуляции, но не вызывающий выраженных видимых сокращений обрабатываемой мышцы. Клинически при работе в данном режиме наблюдаются непроизвольные слабые сокращения отдельных мышц лица, пациент ощущает «покалывания», «пощипывания». «ползание мурашек». При работе с мышцами тела отмечаются их выраженные видимые сокращения, находящиеся, по ощущениям пациента, на границе между болью и терпимыми сокращениями. Эффект от процедуры заметен сразу после ее окончания и сохраняется в течение нескольких дней.

Учитывая механизм действия электромиостимуляционных микротоков, их «жесткое» действие на генерацию мембранного потенциала нормальной клетки в фазу абсолютной рефрактерности, необходимо достаточно строго определять показания для применения данного метода в косметологической практике, особенно в косметологии лица.

Несмотря на все вышеперечисленные недостатки, проведенная на таком аппарате процедура лифтинга является высокоэффективной, экономически выгодной, пользуется спросом у пациентов. Наши наблюдения за клиентами, получившими один или несколько курсов таких процедур, показывают, что они должны обязательно назначаться врачом-косметологом или физиотерапевтом. Врач в динамике (в зависимости от цели и номера процедуры, чувствительности к данному типу воздействия, стадии корректируемых изменений) подбирает параметры действующего электрического тока: частоту, форму волны, время нарастания импульса, время сокращения и расслабления мышцы. Индивидуальный подбор программ позволяет максимально снизить риск неблагоприятного воз-

действия на ткани и организм целом, получить желаемый косметический и эстетический результаты.

Физические и технические характеристики микротоков электромиостимуляционного механизма: вид электрического тока – переменный импульсный, форма импульсов – 7 видов, количество частот – одна, диапазон частот – 0,1-800 Гц, диапазон силы тока – 10-800 мкА, «ткани-мишени» – эпидермис, дерма, нервная и мышечная ткани.

3. Микротоковая терапия, используемая на аппаратах микрогальваники (дермолифтинг).

Данный вид микротоковой терапии получил свое название из-за низкой силы импульсного электрического тока – до 2-4 мА. Указанная сила тока используется в косметологических аппаратах для проведения микрогальваники (ионофореза, электрофореза) в области лица. В отличие от двух предыдущих видов микротоков он воздействует только на кожу и поверхностные слои мышечных волокон лица и шеи, в связи с чем существует и второе название метода – дермолифтинг. После проведенной процедуры отмечается умеренное повышение тонуса мышцы или групп мышц, дающее коррекцию овала лица. Показания для проведения дермолифтинга: средний возраст клиента, мелкоморщинистый тип старения кожи, наличие невыраженных явлений деформационного типа старения. При проведении нескольких курсов такой терапии гипотония мышц не развивается за счет поверхностного воздействия указанного электрического тока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре предпринята попытка систематизации методов микротоковой терапии, предлагаемых специалистам, работающим в эстетической и терапевтической косметологии, пластической хирургии. Общим для них является решение проблемы старения, в частности проведение лифтинговых процедур на уровне кожи и различных слоев мышечной ткани. Данные методы различаются механизмом действия на ткани, подвергающиеся физическому воздействию, а следовательно, и выбором показаний для проведения процедуры, прогнозом отдаленных последствий (гипотония мышц).

Довольно часто косметологи забывают о заповеди: «Не навреди!», ставя на первое место коммерческий интерес, теряя в результате доверие клиента. Он начинает прислушиваться к рекламе непрофессиональных домашних приборов, использовать их и, в конечном итоге, навсегда разочаровывается в современной косметологии.

- 1 Василевский НН, Суворов НБ, Медведева МВ. Экспериментальный анализ биоэффектов микроволн: системные, ультраструктурные и нейронные механизмы. *Гигиена и санитария* 1989; 10: 41-45.
- 2 Коуэн Х, Брумлик Дж. Руководство по электромиографии и электродиагностике. Москва: Медицина, 1975:192.
- 3 Ленинджер А. Биохимия, молекулярные основы структуры и функции клетки. Москва: Мир, 1976:326.
- 4 Физиология человека. Под ред. Косинского Г.И. Москва: Медицина, 1985:544.
- 5 Baranski S, Zmigielski S, Moneta J. Effect of microwave irradiation in vitro on cell membrane permeability. Biological effects and health hazard of microwave radiation. Warsaw 1974: 173-177.