РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

АССОЦИАЦИЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА

DERMATOVENEROLOGIYA VA ESTETIK TIBBIYOT

ILMIY-AMALIY JURNAL

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 2008 году

№ 2 / 2015 (26)

ТАШКЕНТ. 2015

Адрес редакции:
Узбекистан, г. Ташкент, 100109,
Алмазарский район, ул. Фароби, д. 3.
Тел.: (8–998–71) 214–50–01;
(8–998–71) 150–71–05
Факс: (8–998–71) 214–50–98
E-mail: niidiv@mail.ru
www.dermatology.uz

Редакционная коллегия

Главный редактор У. Ю. Сабиров
Зам. гл. редактора С. С. Арифов
Отв. секретарь А. И. Исмагилов
Редактор Г. Е. Полещикова

Абдуллаходжаева М. С., Абидов А.М., Абидова З.М., Ваисов А.Ш., Ибрагимов Ш.И., Мавлянова Ш.З., Маннанов А.М., Набиев Т.А., Порсохонова Д.Ф., Рахимов И.Р., Рахматов А.Б., Туйчиев Л.Н., Эшбаев Э.Х., Юлдашев К.А.

Редакционный совет

Абдуллаев М.И.	(Ташкент)	Ешимов У.И.	(Казахстан)	Полеско И.В.	(Россия)
Абдуллаев Т.У.	(Ташкент)	Исамухамедова Н.Р.	(Ташкент)	Рейимкулиев Б.Р.	(Туркменистан)
Абдусаматов У.А.	(Ташкент)	Исмаилова Г.А.	(Ташкент)	Рубинс А.Я.	(Латвия)
Азимова Ф.В.	(Ташкент)	Кабулов Ш.М.	(Ташкент)	Садыков А.А.	(Ташкент)
Акаки Т.	(Грузия)	Керимов С. Г.	(Азербайджан)	Степаненко В.И.	(Украина)
Акилов Ф.А.	(Ташкент)	Ким Э.Г.	(Ташкент)	Султанов С. Н.	(Ташкент)
Алимов Б.Д.	(Ташкент)	Кубанов А.А.	(Россия)	Тищенко А.Л.	(Россия)
Аллаева М.Д.	(Ташкент)	Кубанова А.А.	(Россия)	Халидова Х.Р.	(Ташкент)
Аннели Уускула	(Эстония)	Львов А.Н.	(Россия)	Хамидов Ш.А.	(Андижан)
Антонов В.Б.	(Россия)	Мавлянов И.Р.	(Ташкент)	Шодиев Х.К.	(Ташкент)
Балтабаев М.К.	(Киргизия)	Молочков А.В.	(Россия)	Якубович А.И.	(Россия)
Батпенова Г.Р.	(Казахстан)	Пакирдинов А.Б.	(Андижан)		
Гранштейн Р.	(США)	Панкратов О.В.	(Белоруссия)		

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Кабинете Министров Республики Узбекистан при защите докторских диссертаций.

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации.
Регистрационный номер № 0546 от 03.09.2008 г.
Журнал выходит 4 раза в год.

Редакция не несет ответственности за достоверность излагаемых фактов и не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Подписано в печать 25.09.2015. Формат 60 × 84 1/8. Печать офсетная.
Усл. п.л. 19,0 + вкл. Тираж 500. Заказ №467.

Отпечатано в ООО «Niso Poligraf». Ташкентская область, Уртачирчикский район, ССГ «Ок-Ота», махалля Машъал, ул. Марказий, д. 1.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.Ш. Рахимова, Э.И. Мусабаев. Антибиотикоустойчивость — причины возникновения 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ш.З. Мавлянова, С. Р. Муминова. Молекулярно-генетические полиморфизмы как основа предрасположенности к атопии 8

ОБМЕН ОПЫТОМ

Т.А. Даминов, Х.Я. Каримов, Ш.Б. Рахматуллаева, Т.У. Абдуллаев. Обзор терапевтических подходов при ведении гематологических нарушений у ВИЧ-инфицированных детей. 14

А.Б. Рахматов, М.Т. Рустамова. Применение глицирризиновой кислоты в лечении больных псориазом 22

К.А. Юлдашев, Н.К. Алимухамедова, Ю.А. Курбанова, Ю.Н. Исматова. Диагностическая значимость определения антигенсвязывающих лимфоцитов в ИФА у больных с серорезистентностью при сифилисе 27

М.Г. Гурбанова, К.И. Разнатовский. Особенности атопического дерматита, осложненного грибковой инфекцией, и оптимизация его лечения 30

Т.А. Даминов, Л.Н. Туйчиев, Г.К. Худайкулова, В.И. Ашурова. Оценка влияния некоторых акушерских факторов на риск перинатальной трансмиссии ВИЧ 39

Д.Т. Каюмова, Д.А. Эгамбердиева, И.А. Рузметова, С.Ш. Каюмова. Компоненты менопаузального метаболического синдрома (обзор литературы) 43

А.М. Маннанов, А.В. Мун. Применение неселективных *β*-адреноблокаторов (пропранолол) как перспективный метод лечения гемангиомы детского возраста 48

М.А. Мирсаидова, Д.Ф. Порсохонова, Ю.Н. Исматова. Коррекция нарушений уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов у больных лейкоплакией шейки матки 53

Д.Р. Садикова, Н. С. Рахматова. Преждевременные роды как актуальная проблема современного акушерства (обзор литературы) 57

С. С. Арифов, А.А. Абдурашидов, Х. Т. Исраилов. К вопросу о лечении простого герпеса 59

Н.М. Магзумова, Д.К. Комилжанова, Н.Я. Мадрахимова. Современный подход к лечению супружеских пар с урогенитальной инфекцией 62

А.Б. Пакирдинов, Ф.Ш. Хамидов, К.З. Ботиров, А.А. Кучкаров. Функциональное состояние гипофизарно-яичниковой системы у больных нейродермитом в процессе иглотерапии 66

Д.Ю. Юлдашева, Г.А. Ахмедова, У.Ж. Аскарова, Е.М. Акопова. Современный подход к диагностике интраэпителиальных неоплазий шейки матки 70

А.Б. Рахматов, И.Р. Рахимов, Д.Т. Равшанова, И.А. Юсупов, О.А. Хужамбердыев. Пантогар в терапии алопеций. 75

Д.Ю. Юлдашева, А.О. Усмонова. Медико-социальная значимость гиперпластических процессов эндометрия у женщин пременопаузального периода 78

Г.А. Исмаилова, С. Нуруллаев, Х.Т. Исраилов. Оценка эффективности комплексной терапии герпесассоциированной многоформной эритемы 80

М.А. Мирсаидова. Коррекция нарушений иммунных показателей у женщинам с дисплазией шейки матки, сочетанной с инфекциями, передающимися половым путем 84

Хамидов Ф.Ш. «Биотин» препаратини экзема ва псориаз касалликлари билан оғриган беморларда қўлланиши 88

КОСМЕТОЛОГИЯ

У.Ю. Сабиров, Ф.В. Азимова, А.Ш. Иноятов, А.И. Шакурова, С.С. Умаров. Основные принципы функционирования лазеров и биологические механизмы воздействия лазерного излучения на кожу 90

А.Б. Рахматов, И.Р. Рахимов. Использование ботулотоксина в дерматокосметологии 97

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Ш.М. Кабулов, Д.А. Муратханова, Ш.Б. Турсунов, Т.У. Абдуллаев. Применение жирорастворимых витаминных препаратов в кожной и педиатрической практике 103

Ш.М. Кабулов, Ш.М. Махсумов, О.А. Зайцева, Д.А. Муратханова, Д.А. Хасанова. Противовоспалительная, анальгетическая и жаропонижающая активность препарата 1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2 106

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Д.Х. Абдиева, М.С. Валиева, Х.И. Алиев, Н.И. Дырда, Т.Т. Устобаева . Случай контактно-аллергического дерматита, вызванного маслом черного тмина 110

С.С. Арифов, Ж.Р. Раджабов. Случай склероатрофического лихена 112

К.А. Юлдашев, Ю.Н.Исматова. Случай сифилитического лептоменингита 114

А.Б. Рахматов, Ф.И. Салахутдинова. Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна 116

Т.А. Набиев., А.М. Абидов., А.А. Набиев., Ю.Н. Исматова. Клинический случай пигментного ксеродермоида Юнга 119

ПРОТОКОЛЫ ПО ДЕРМАТОЛОГИИ

Клинический протокол по диагностике и лечению больных сифилисом 125

Клинический протокол по диагностике и лечению больных с гонококковой инфекцией 143

КАЛЕНДАРЬ 152

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК:615.33.07

АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТЬ — ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

В.Ш. РАХИМОВА, Э.И. МУСАБАЕВ

Ташкентский институт усовершенствования врачей

ХУЛОСА

АНТИБИОТИКЛАРГА ЧИДАМЛИК — КЕЛИБ ЧИҚИШ САБАБЛАРИ

В.Ш. Раҳимова, Э.И. Мусабаев

Тақдим этилган адабиётлар шарҳида бета-лактамазали антибиотикларга бўлган чидамлилигини пайдо бўлишида энг муҳим сабаб бактерияларни табиий еки ортирилган бета-лактамазани ишлаб чиқармоқ қобилияти кўрсатилган

Бактерияларни бета-лактамазали фаоллиги пайдо бўлиш ҳамда қонни зардобниинг бўлган бета-лактамазали фаоллиги муҳокама қилиняпти.

Антибиотиклар билан даволашнинг самарасизлиги сабаби бугунги кунда бета-лактамазали фаоллик ҳисобланади.

Калит сузлар: антибиотиклар, антибитиокларга чидамлиги, бета-лактамазали фаолллик.

SUMMARY

ANTIBIOTIC RESISTANCE — CAUSES

V.Sh. Rakhimova, E.I. Musabaev

The material presented in review shows that major significance in beta-lactamase antibiotic resistance is a natural or acquired bacterial capacity to produce beta-lactamase. We discuss major mechanisms of formation of beta-lactamase activity in bacteria as well as emergence of beta-lactamase activity of blood serum. It had been shown that to date, beta-lactamase activity is one of the causes of antibiotic resistance, which subsequently causes ineffectiveness of antibiotic therapy.

Keywords: antibiotics, antibiotic resistance, beta-lactamase activity.

РЕЗЮМЕ

АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТЬ — ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

В.Ш. Рахимова, Э.И. Мусабаев

В обзоре представлен материал, показывающий, что главное значение в резистентности к бета-лактамным антибиотикам имеет природная или приобретенная способность бактерий продуцировать бета-лактамазы. Обсуждаются основные механизмы формирования бета-лактамазной активности у бактерий, а также возникновение бета-лактамазной активности сыворотки крови. Показано, что на сегодняшний день бета-лактамазная активность является одной из причин антибиотикорезистентности, которая служит причиной неэффективности антибиотикотерапии.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, бета-лактамазная активность.

Антибиотики — мощные и эффективные препараты в борьбе против инфекционных заболеваний, вызванных бактериями, спасли миллионы жизней с момента их первого появления около 50 лет назад.

Но сегодня в эру технического прогресса одной из наиболее важных и актуальных проблем всех отраслей медицины является растущая устойчивость к антибиотикам, что осложняет лечение и внебольничных, и внутрибольничных инфекций. Практически все известные науке бактерии-возбудители (за редким исключением) в большей или меньшей степени проявляют устойчивость к тем или иным антибактериальным препаратам. Устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам является неизбежным следствием их широкого клинического применения. В течение последних 20 лет одно из лидирующих положений в лечении широкого круга тяжелых инфекций прочно удерживают бета-лактамные антибиотики (БЛА) [1, 5, 6, 10]. К ним относятся пенициллины, цефалоспори-

ны, прежде всего представители III поколения, карбапенемы и монобактамы. По количеству применяемых в клинике препаратов — это наиболее многочисленная группа среди всех антибактериальных средств. Общим фрагментом в химической структуре БЛА является бета-лактамное кольцо, именно с его наличием связана микробиологическая активность этих препаратов. Многообразие БЛА объясняется стремлением получить новые соединения с более широким спектром антибактериальной активности, улучшенными фармакокинетическими характеристиками и устойчивостью к постоянно возникающим новым механизмам резистентности микроорганизмов

С момента применения частота и уровень устойчивости бактерий к бета-лактамам неуклонно возрастали, вплоть до настоящего момента. Устойчивость бактерий к бета-лактамным антибиотикам и ингибиторам бета-лактамаз — непрерывно растущая проблема, приводящая к снижению клинической эффективности лекарств, образующих краеугольный камень арсенала антибиотиков [2, 3].

Установлено, что основными механизмами устойчивости к бета-лактамным антибиотикам у различных таксономических групп микроорганизмов являются продукция плазмидных и хромосомных бета-лактамаз, нарушение проницаемости наружной мембраны, модификация мишени (пенициллинсвязывающих белков — ПСБ) [5, 6, 10]. Выявлены 4 основных класса бета-лактамаз — A, B, C и D. A, C и D эволюционировали из бактериальных пенициллинсвязывающих белков в почвенных экосистемах в результате селективного прессинга бета-лактамных антибиотиков, продуцируемых некоторыми микроорганизмами. Бета-лактамазы перечисленных классов относятся к ферментам серинового типа (по аминокислоте, находящейся в активном центре фермента). Ферменты класса B принадлежат к металлоэнзимам, поскольку в качестве кофермента в них присутствует атом цинка; их происхождение менее ясно [1, 2, 7, 8]. Способность к продукции различных типов бета-лактамаз в различных концентрациях выявлена у множества бактерий, как грамположительных, так и, в особенности, грамотрицательных. Практически все бактерии способны синтезировать данные ферменты. Микроорганизмы могут иметь природную способность продуцировать бета-лактамазы благодаря наличию соответствующих генов в своей хромосоме либо приобретают данную возможность после успешной трансдукции ДНК от другого микроорганизма (обычно в составе перевиваемых R-плазмид).

В ряду грамположительных микроорганизмов бета-лактамазы распространены преимущественно среди стафилококков, при этом частота их встречаемости достигает 70–90 %, что связано с плазмидной локализацией генов [9]. Крайне редко бета-лактамазы обнаруживаются у энтерококков. Указанные ферменты эффективно разрушают природные и полусинтетические пенициллины, кроме оксациллина. Функция их подавляется ингибиторами — клавулановой кислотой, сульбактамом и тазобактамом.

У грамотрицательных возбудителей бета-лактамазы делятся на две группы: кодируемые плазмидными или хромосомными генами. В настоящее время наибольшее значение для клинической практики имеют плазмидные бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) грамотрицательных бактерий, поскольку они способны разрушать все бета-лактамные антибиотики, включая цефалоспорины III и в меньшей степени IV поколения; исключением являются только карбапенемы. Развитие плазмидной резистентности нередко связано с использованием ампициллина, антипсевдомонадных пенициллинов (применяемых изолированно) и цефалоспоринов III поколения (все цефалоспорины III поколения создают проблемы резистентности, даже если их назначают в небольших количествах). Чаще всего БЛРС встречаются у микроорганизмов рода *Klebsiella,* достаточно часто у *E. coli* и *Proteus spp.,* реже у других грамотрицательных бактерий [1, 11, 12].

Роль макроорганизма в антибиотикорезистентности. В настоящее время существует понятие *«химиотерапевтическая резистентность макроорганизма»*, когда отсутствие результатов лечения не связано с антибиотиком, а определяется состоянием организма больного, снижением его реактивности. Не вызывает сомнений, что одним из важнейших факторов, определяющих исход инфекции, наряду с этиотропностью антибактериальной терапии является иммунная система человека. Известно, что у больных с приобретенным или врожденным иммунодефицитом инфекции могут развиваться молниеносно, характеризоваться быстропрогрессирующим течением, при этом эффективность антибактериальных препаратов существенно снижена [9].

Мало изучена проблема взаимодействия антибактериальных средств и иммунной системы человека. Между тем воздействие антибиотиков на специфические и неспецифические защитные реакции макроорганизма — важный компонент противоинфекционной резистентности. В настоящее время выраженные иммуностимулирующие свойства установлены только у одного цефалоспоринового антибиотика III поколения — цефодизима и у ряда представителей группы макролидов [1, 2, 3].

Антибиотики являются для макроорганизма чужеродными веществами, от которых он стремится освободиться, используя для этого разнообразные механизмы. Феномен собственной бета-лактамазной активности человеческой кро-

ви известен достаточно давно. В 1972 г. группа исследователей компании Glaxo Research Ltd, изучая свойства синтезированного хромогенного цефалоспорина нитроцефина, описала значимый распад бета-лактамной связи данного антибиотика под воздействием, в числе прочего, сыворотки человеческой крови, причем данное ее свойство опосредовалось в первую очередь альбуминовой фракцией [3].

В 1994 г. научный коллектив во главе с B. Nerli повторно описал феномен интенсивного распада нитроцефина под воздействием человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) [4]. В последующие годы было предпринято углубленное исследование данного феномена.

Наличие в крови больных факторов, разрушающих бета-лактамные антибиотики, также может быть причиной низкой эффективности данных препаратов в лечении таких больных.

Таким образом, в настоящее время практически все микроорганизмы способны продуцировать бета-лактамазы. При этом мы видим, что и организм человека со своей стороны также небезразличен к введению антибиотиков. Универсальные пути повышения клинической эффективности бета-лактамных антибиотиков с точки зрения преодоления либо профилактики возникновения «микробиологической» устойчивости возбудителей — дальнейший поиск более мощных производных бета-лактамов, разработка пенициллиноустойчивых антибиотиков (в том числе их комбинаций с ингибиторами бета-лактамаз), антибиотиков-пролекарств, средств внутриклеточной доставки антибиотиков, а также новых бета-лактамных антибиотиков с альтернативными механизмами действия. Нельзя забывать о бета-лактамазной активности сыворотки крови человека. Надо помнить о необходимости рационального назначения бета-лактамных антибиотиков, базируясь на знании врачами преобладающего профиля антибиотикоустойчивости возбудителя соответствующего заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семенов В.М. и др. Микробиологические и биологические аспекты резистентности к антимикробным препаратам // Медицинские новости. 2004. №2. С.7–12.
2. Sawai T. Mechanisms of bacterial resistance to beta-lactams by beta-lactamases // Nippon Rinsho. 1997. Vol. 55. №5. P. 1225–1230.
3. Callaghan H.C. et al. Novel method for detection of b-lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate // Antimicrobial agents and chemotherapy. 1972. Vol.1. №4. P. 283–288.
4. Nerli B. et al. An unknown hydrolase activity of human serum albumin: beta-lactamase activity // Biochem. Mol. Biol. Int. 1995. Vol. 37. №5. P.909–915.
5. Moffat A.C. et al. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Third edition // Pharmaceutical Press. 2005. 1248 p.
6. Jerne N.K. Towards a network theory of the immune system // Ann. Immunol. (Inst. Pasteur). 1974. Vol. 125. №1–2. P.373–389.
7. Giwercman B. et al. Antibodies against chromosomal beta-lactamase // Antimicrob. Agents. Chemother. 1994. Vol. 38. №10. P. 2306–2310.
8. Golemi-Kotra D. et al. The Importance of a Critical Protonation State and the Fate of the Catalytic Steps in Class A-Lactamases and Penicillin-binding Proteins // The J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. №33. P.34665–34673.
9. Thauvin-Eliopoulos C. et al. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1053–7.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2000. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7–A5, 5th ed. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
11. Andes D., Craig W.A. Impact of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Production on the Activity of Cefepime in a Murine-Thigh Infection Model. Abstracts of the 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, December 2001
12. Tenover F.C., Mohammed M.J., Stelling J. et al. J Clin Microbiol. 2001. №39. P. 241–250.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК: 616.516.5:577.21–079.3

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ КАК ОСНОВА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АТОПИИ

Ш.З. МАВЛЯНОВА, С.Р. МУМИНОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ПОЛИМОРФИЗМЛАР — АТОПИЯГА БЎЛГАН МОЙИЛЛИК АСОСЛАРИ СИФАТИДА

Ш.З. Мавлянова, С.Р. Муминова

Ҳозирги кунда атопик касалликларнинг ривожланишида цитокин ва уларнинг рецепторларининг генетик полиморфизмларининг алоқаси ҳакконий исботланган. Ушбу маколада атопик ҳолатлардаги (атопик дерматит, бронхиал астма, аллергик ринит) иммун яллигланиш, метаболик бўзилишлар ва ҳ.к. ларда иштирок этувчи молекуляр-генетик детерминанталарнинг қисқача шарҳи берилган.

Калит сўзлар: атопия, генлар, цитокинлар, иммунологик бўзилишлар.

SUMMARY

MOLECULAR-GENETIC POLYMORPHISMES AS A BASIC FOR A SUSCEPTIBILITY TO ATOPY

Sh.Z. Mavlyanova, S.R. Muminova

The article provides a brief overview of the molecular-genetic determinantes, which involved in the immune inflammation and metebolic abnormalities in atopic conditions (atopic dermatitis, bronchial asthma, allergic rhinitis).

Keywords: atopy, genes, cytokines, immunologic disorders.

РЕЗЮМЕ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ КАК ОСНОВА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АТОПИИ

Ш.З. Мавлянова, С. Р. Муминова

В статье приводится краткий обзор молекулярно-генетических детерминант, которые участвуют в процессе иммунного воспаления, метаболических нарушений и т. д., при атопических состояниях (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит).

Ключевые слова: атопия, гены, цитокины, иммунологические нарушения.

Атопические болезни (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма) относятся к самой многочисленной и разнообразной группе мультифакторных заболеваний и характеризуются наиболее высокими темпами роста заболеваемости [Бочков Н.П., 2004].

Проблема атопического дерматита является одной из самых актуальных в современной дерматологии. Это связано со многими причинами: многофакторностью этиологии и патогенеза, хроническим рецидивирующим течением, зависимостью от региона проживания, высокой популяционной частотой и т. п. [2, 10, 14]. Клинические наблюдения показали: чем раньше возникает и тяжелее протекает заболевание, тем выше вероятность его персистирующего течения. Около 1/3 заболевших атопическим дерматитом в раннем возрасте страдают им в течение всей жизни [26].

Роль цитокинов в патогенезе атопического дерматита. Как известно, в основе развития атопических заболеваний лежит дисрегуляция иммунной системы, приводящая к развитию хронического аллергического воспаления кожи. Воспаление кожи связано с активацией Th_2-клеток и преимущественной выработкой ИЛ-4, который является центральным цитокином аллергическо-

го ответа. Th_2-хелперы, активно вовлеченные в патогенез атопического дерматита, вырабатывают также ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 и ИЛ-16. ИЛ-4, воздействуя на В-клетки, приводит к образованию в больших количествах общего IgE, ИЛ-5 играет ведущую роль в регуляции функциональной активности эозинофилов. Важным признаком АД является ненормально высокая продукция IgE (FcER), что приводит к наличию большого количества специфичных IgE к различным антигенам. В пораженной коже присутствует больше клеток, экспрессирующих ИЛ-4 и ИЛ-13, чем в коже здоровых людей. В хронических очагах поражения по сравнению со свежими обнаруживается гораздо меньше клеток, секретирующих ИЛ-4 и ИЛ-13, но больше тех, которые выделяют ИЛ-5, ГМ-КСФ, ИЛ-12 и ИФН-γ [18, 19].

ИЛ-4 — плейотропный цитокин, продуцируемый Th-2-клетками, переключающий синтез изотопов иммуноглобулинов В-лимфоцитами на производство IgE. IgE, синтезируемый активированными В-лимфоцитами, связывается с рецепторами на поверхности тучных клеток и инициирует высвобождение медиаторов воспаления и хемокинов: гистамина, простагландинов, лейкотриенов и т. д. Медиаторы воспаления в свою очередь приводят к клиническим проявлениям АД [48].

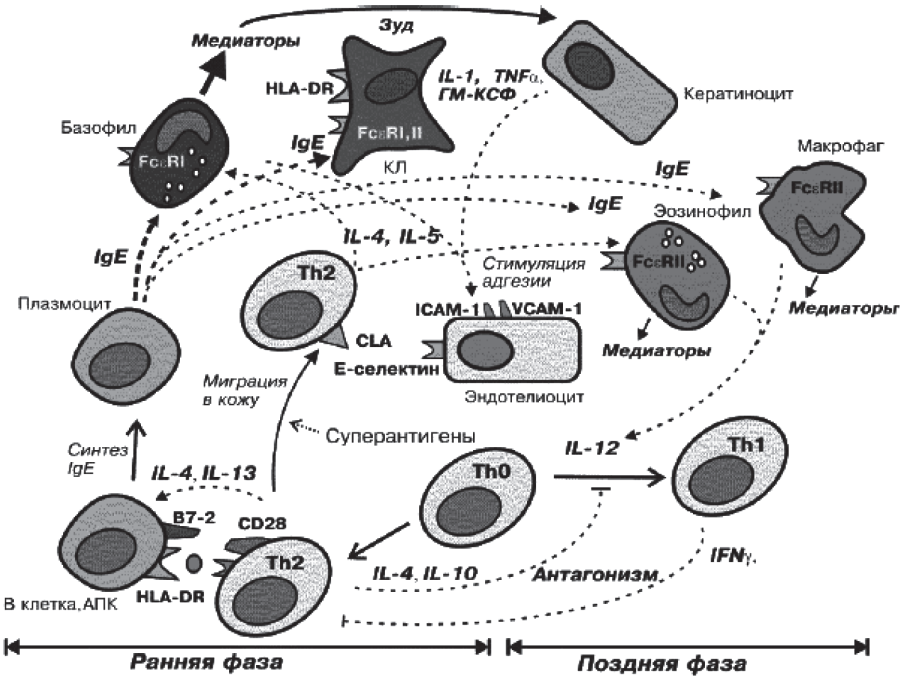


Схема аллергической реакции при АД

Термин «интерлейкины», т. е. медиаторы, осуществляющие связь между лейкоцитами, был предложен в 1978 г. на II Международном рабочем совещании, посвященном лимфокинам, для обозначения и систематизации регуляторных факторов, секретируемых клетками иммунной системы. Однако очень скоро выяснилось, что биологические эффекты этих факторов распространяются далеко за ее пределы и собирательным названием всех групп стал термин «цитокины». К цитокинам относят несколько подгрупп медиаторов:

1) интерлейкины (ИЛ) с исторически сложившимися порядковыми номерами;
2) интерфероны (ИФН) – факторы, обладающие противовирусными свойствами;
3) колониестимулирующие факторы (КСФ), активирующие продукцию и дифференцировку клеток — предшественников различных ростков гемопоэза на разных этапах их созревания;
4) трансформирующие ростовые факторы;
5) факторы некроза опухолей (ФНО);
6) хемокины, или хемотактические цитокины, обеспечивающие активацию процессов миграции различных типов лейкоцитов и некоторых других клеток.

Существующее разделение во многом условно и скорее отражает историю изучения цитокинов. На сегодняшний день достоверно установлено, что один и тот же цитокин способен выполнять различные функции. Плейотропизм действия, вероятно, объясняется множественностью и специализацией клеток-мишеней соответствующих регуляторных белков. В то же время разные цитокины могут приводить к одному и тому же биологическому результату, сохраняя, однако, уникальность в отношении точек или времени приложения своего действия. Например, ИЛ-2, ИЛ-7 и ИЛ-15 могут быть охарактеризованы как ростовые факторы Т-лимфоцитов. Каждый из

этих медиаторов обладает наибольшим эффектом на определенной фазе клеточного развития и его эквивалентная замена другим фактором возможна лишь вне этой фазы [7, 8]. Моноциты периферической крови, экспрессирующие высокоаффинный рецептор для IgE, являются источником IgE-несущих эпидермальных дендритных клеток (макрофагов), рекрутируемых хемокинами, цитокинами и другими медиаторами в кожу в период обострения атопического дерматита. При этом активированные антигенпрезентирующие клетки высвобождают в больших количествах толерогенный цитокин ИЛ-10. Он регулирует баланс между Th_1- и Th_2-иммунным ответом и индуцирует формирование толерантности в иммунной системе [25].

Взаимосвязь генов-кандидатов с развитием атопических заболеваний. На современном этапе развития медицины разработка новых этиопатогенетических, фармакогенетических методов лечения заболеваний с генетической предрасположенностью, в том числе и атопического дерматита, становится возможной в значительной мере благодаря выявлению изменений в организме больного на молекулярно-генетическом уровне (точечный нуклеотидный полиморфизм).

Для изучения молекулярно-генетических основ атопии требуется внедрение новых высокотехнологичных методов исследования, какими являются методы ДНК-диагностики, в том числе с использованием полимеразной цепной реакции. Благодаря этим методам исследования становится возможной диагностика геномной подверженности атопического дерматита. На сегодняшний день известно несколько методов, позволяющих определить молекулярно-генетическую составляющую атопических состояний. В молекулярной генетике в основном используют анализ сцепления, позиционное клонирование, анализ экспрессии генов и анализ полиморфизма генов. В условиях нашей республики на данный момент возможна диагностика АД с применением метода определения полиморфизма генов, ассоциированных с атопическими состояниями. В частности, в Отделе молекулярной генетики и клеточных технологий НИИГиПК МЗ РУз была проведена оптимизация тест-системы для определения полиморфизмов 590C/T гена ИЛ-4 и Gln551Arg гена ИЛ4RA и достоверно установлена связь данных генетических маркеров с развитием атопического дерматита [Бобоев К.Т., Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., 2012].

Известно, что атопический дерматит является мультифакториальным заболеванием со значительным вкладом полиморфных генов. Идентифицированные гены-кандидаты этой патологии предполагают общность ее генетической основы с другими аллергическими заболеваниями. В настоящее время известен ряд полиморфных генов, определенные варианты и генотипы которых обнаруживают связь с АЗ [Фрейдин, 2001; Cookson, 2005; Lee et al., 2006].

Гены цитокинов и их рецепторов. При анализе локусов хромосом, сцепленных с атопическими заболеваниями, было обнаружено, что одним из сегментов является q31–33 хромосомы 5, поскольку здесь сконцентрировано семейство генов-цитокинов: ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ГМ-КСФ, которые экспрессируются Th-2-клетками [2, 5]. Известно что, Т-аллель гена ИЛ-4 обладает большей промоторной активностью, чем С-аллель. Эти данные свидетельствуют о том, что предрасположенность к данному дерматозу связана с усиленной транскрипцией гена ИЛ-4 [2, 3, 4]. Также с атопическими заболеваниями показана ассоциация мутации гена α-субединицы рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4RA) [3, 5]. Так как Т-аллель ассоциирована с повышенной активностью промотера гена ИЛ-4 в сравнении с С-аллелью, это предполагает, что генетические различия в активности транскрипции гена ИЛ-4 влияют на предрасположенность к атопическому дерматиту. Hershey с соавт. сообщил об ассоциации атопического дерматита с мутацией повышенной функции ИЛ-4RA. Авторы предположили, что аллель R576 может предрасполагать индивидуумов к аллергическим заболеваниям путем усиления сигнальной функции рецептора. В целом эти данные поддерживают концепцию, что экспрессия гена ИЛ-4 играет критическую роль в проявлении атопического дерматита [37]. В результате генетических исследований также обнаружена функциональная мутация в промоторной области С-С хемокина RANTES и вариант кодирующего участка гена ИЛ-13 [3, 4, 5]. Регион, кодирующий ИЛ-13, также ассоциирован с повышенным уровнем общего сывороточного IgE и атопическим дерматитом, что поддерживает концепцию о ключевой роли ИЛ-13 в некоторых иммунологических характеристиках этого заболевания [38]. Локусы предрасположенности к атопическому дерматиту определили еще два исследования (genome-wide linkage). Связь с атопическим дерматитом была обнаружена на хромосоме 3q21, то есть на регионе, который кодирует костимуляторные молекулы CD80 и CD86, вовлеченные в активацию Т-клеток [27]. В то же время на хромосомах 1q21 и 17q25 идентифицированы локусы, которые тесно связаны с регионами, имеющими связь с другими мультифакторными дерматозами, такими как псориаз [14]. При атопическом дерматите идентифицированы другие гены-кандидаты, контролирующие активность Т-лимфоцитов как индивидуально (ADAM33), так и в генных кластерах (5q, 6p, 11q13, 12q15-24.1, 14q) и ассоциированные с атопией, но их значение в патогенезе этого заболевания остается неясным [34, 36]. Также изучено влияние аллельного полиморфизма 308A гена TNFA в развитии АД [37]. Аллель-308 G гена TNFA ассоциирован с тяжелым характером те-

чения атопического дерматита, тогда как носительство «мутантного» аллеля 308A гена TNFA играет протективную роль в развитии тяжелого характера течения атопического дерматита.

Гены систем биотрансформации ксенобиотиков (ФБК). С недавнего времени обсуждается роль участия генов систем ферментов биотрансформации ксенобиотиков в развитии атопических заболеваний. Данные многочисленных исследований, выполненных в России и за рубежом, позволяют утверждать, что одним из основных биохимических процессов, определяющих индивидуальный ответ организма на воздействие ксенобиотиков, в том числе и лекарственных веществ, является биотрансформация с преимущественным участием многочисленного семейства цитохромов P-450, глутатион-трансфераз (GSTT, GSTM, GSTP), ферментов конъюгации и транспортных белков, N-ацетил-трансфераз (NAT) и т. д. [8]. Атопические заболевания называют еще экологически обусловленными, так как наблюдается положительная корреляция заболеваемости с увеличением химической нагрузки на среду обитания человека (Gavett, Koren, 2001; Burr et al., 2003). Гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков определяют взаимодействие организма с окружающей средой и могут способствовать развитию аллергических болезней, усугублять течение аллергического воспаления и индуцировать развитие тяжелых обострений. По своей генетической природе эти заболевания являются полигенными или многофакторными с аддитивно-полигенным наследованием с пороговым эффектом. Идентификация в различных популяциях специфичных генов и средовых факторов, взаимодействие которых формирует норму реакции человека и его адаптацию к меняющейся среде обитания, приобретает в последние десятилетия все большую актуальность (Спицын и др., 2006). Анализ ассоциации генотипов ФБК с АД показал, что большинство генотипов генов ФБК являются или факторами риска АД (*NAT2(C481T) (11), NAT2(G590A)(00),* гаплотип *CC/GG* гена *NAT2, GST1(00), GSTP1(00)* и *GSTP1 (10)),* или факторами устойчивости к лекарственной терапии [38]. Гены ФБК являются кандидатными в формировании предрасположенности к данной патологии, так как их белковые продукты осуществляют взаимодействие со средой, детоксицируя или токсифицируя чужеродные химические соединения, попадающие в организм, в том числе и лекарственные препараты (Mancinelli et al., 2004). Но они еще недостаточно исследованы в качестве генетических факторов предрасположенности к этим заболеваниям. Эти гены являются достаточно сложным объектом исследования в силу ряда их специфических особенностей. Это и перекрывающаяся субстратная специфичность, и индуцибельность, и участие в метаболизме эндогенных соединений. Но именно эти особенности ФБК и позволяют предполагать, что они могут быть генетическими маркерами на всех этапах развития заболевания от его инициации к исходу и, соответственно, позволят выявить предрасположенность, помочь в ранней диагностике заболевания, зная генотип больного, составить прогноз течения заболевания, выбрать наиболее оптимальную терапию [8, 27].

Система главного комплекса гистосовместимости (HLA). В настоящее время изучение мультифакториальных болезней, к которым относится атопический дерматит, невозможно без учета роли генетической системы главного комплекса гистосовместимости (HLA), расположенной на коротком плече хромосомы 6. Сведения об ассоциированности генов HLA-комплекса с развитием атопического дерматита немногочисленны и противоречивы. Установлены ассоциации генов HLA-II класса с тяжелой формой атопического дерматита в сочетании с высоким уровнем IgE [29]. В обзоре Bowcock A.M. и Cookson O.C.M. (2004), посвященном генетике атопического дерматита, среди шведских и немецких пациентов, страдающих атопическим дерматитом, доказано сцепление данного заболевания с хромосомными регионами Iq, 3q, 5q, 16q, тогда как сцепление с регионом HLA (6-я хромосома) установлено не было. Обнаружена связь атопических заболеваний с определенными антигенами главного комплекса гистосовместимости, в частности, установлена положительная ассоциация атопического дерматита с антигенами HLA-A24, -B5, -B9, -B12 и -B27 [30]. Последние данные свидетельствуют об участии в патогенезе атопического дерматита механизмов генетической регуляции иммунного ответа, связанной HLA -маркером [31].

Гены кожного барьера. Нарушение функции кожного барьера при атопическом дерматите в настоящее время является общепризнанным. Генетически обусловленное нарушение барьерной функции кожи отмечается у этих пациентов как в здоровой коже, так и в очагах поражения. В эпидермисе выявляются увеличение уровня пролиферации и нарушение дифференцировки эпидермоцитов, включая изменения протеинов оболочки корнеоцитов, таких как инволюкрин, лорикрин и филаггрин, а также в составе липидов эпидермиса, что приводит к серьезному нарушению кожного барьера. По данным зарубежной литературы, нарушение кожного барьера, связанное с дефектом синтеза белка филаггрина, способствует активации особого подтипа клеток иммунной системы, продуцирующих IL-17, и определяет темпы хронизации аллергического воспаления. M.D. Howell et al. (2007) показали, что изменение экспрессии белка филаггрина у мышей влияет на цитокиновый профиль в коже [36]. Эти данные подтверждены результатами генетических исследований. Кроме того, установлено, что атопиче-

ский синдром представляет собой генетические нарушения барьерной функции не только кожи, но и слизистых оболочек носа, бронхов и кишечника, приводящие к атопическому дерматиту, аллергическому риниту, бронхиальной астме или к обострению атопического дерматита. Неполноценная функция кожного барьера приводит к проникновению аллергенов из окружающей среды в кожу, что вызывает имммунологические реакции и воспаление. В проведенном исследовании у пациентов с мутациями в гене филаггрина при вульгарном ихтиозе, ассоциированном с АД, выявлено увеличение количества клеток Лангерганса в эпидермисе, что может быть обусловлено нарушением барьерной функции кожи и возможностью проникновения аллергенов через кожу [32]. Количество клеток Лангерганса в эпидермисе при АД повышается при процессах ремоделирования кожи, вызванных длительными воспалительными процессами [33, 34]. Установлено, что при ремоделировании кожи также наблюдается увеличение содержания макрофагов в дерме [34, 35]. Исследование количественного состава данных клеток у пациентов с мутациями в гене филаггрина позволит оценить, являются ли мутации в гене филаггрина фактором ремоделирования кожи у пациентов при АД. Важность детального изучения патогенетического значения нарушенной барьерной функции кожи, вызванной мутациями в гене филаггрина, в развитии АД создает предпосылки для более точного понимания тех биологических механизмов, которые лежат в основе патологического процесса. Это является важным фактором для последующего развития более эффективных методов контроля АД, разработки новых подходов к диагностике и может оказаться концептуальной основой для новых направлений терапии.

Несмотря на то, что охарактеризованы многие гены подверженности атопии, утверждать, что сегодня имеется полное понимание наследственных свойств атопии и ассоциированных с ней заболеваний рано. Генетическая предрасположенность «на молекулярном уровне» абсолютно доказана только для респираторной аллергии — у больных бронхиальной астмой на хромосоме 11q13 идентифицирован ген «атопии» (IgE-ответа) [24, 26]. Зарубежными учеными продолжается выполнение широкогеномных скринингов для атопии, накапливаются публикации по анализу экспрессии генов атопии.

Дальнейшее изучение полиморфизма кандитатных генов поможет разработать прогнозирование и профилактику для больных атопическими заболеваниями и лиц с наследственной предрасположенностью к атопии, определить чувствительность проводимой фармакотерапии с учетом молекулярно-генетических полиморфизмов.

Диапазон проявления генотипа в фенотипе атопических болезней может быть очень широким, что обусловлено не только выраженным разнообразием клинических проявлений и сложностью межгенных взаимодействий, но и эволюционно сложившимися взаимодействиями организма с окружающей средой, уникальными для каждой человеческой популяции. Что касается молекулярно-генетических исследований при атопическом дерматите, поскольку однозначного ответа о главном локусе, ответственном за проявление болезни, нет, необходимо учитывать все данные и, в первую очередь, результаты контролируемых клинико-статистических и молекулярно-генетических исследований, для того чтобы четко и окончательно уяснить, является ли атопический дерматит наследуемым заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Геномные основы подверженности атопическим заболеваниям. Молекулярная медицина. 2007. № 3. С. 26–34.
2. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Синтропные гены аллергических заболеваний // Генетика. 2010. № 2. Т. 46. С. 255–261.
3. Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю. и др. Генетика атопии: современное состояние // Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10. № 3. С. 492–503.
4. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. и др. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой // Генетика. 2002. Т. 38. № 12. С. 1–9.
5. Гречанина Е.Я., Безродная А.И. и др. Анализ синтропных генов бронхиальной астмы, атопического дерматита и псориаза // Вестник проблем биологии и медицины. 2011. Т. 3. № 3. С. 15–18.
6. Мордвинов В.А., Фурман Д.П. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспресии гена IL–5 // Вестник ВОГиС. 2009. Т. 13. № 1.
7. Алимходжаева П.Р., Каримов Х.Я., Муминова С.Р., Мавлянова Ш.З., Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Разработка систем молекулярного тестирования и анализа взаимосвязи полиморфизма –590C > T гена IL–4 с атопическим дерматитом // Медицинский журнал Узбекистана. 2012. № 1. С. 20–23.
8. Кузьмина Л.П., Лазарашвили Н.А., Коляскина М.М. и др. N272H-полиморфизм гена CPOX и некоторые клинико-биохимические показатели у лиц, подвергшихся воздействию ртути // Медицинская генетика. 2009. Т. 8. № 5. С. 24–28.
9. Howell M.D., Kim B.E., Gao P. et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis fillagrin skin expression // J Allergy Clin Immunol. 2009. Vol. 120. № 1. P. 150–155.

10. Kiyohara C., Tanaka K., Miyake Y. Genetic susceptibility to atopic dermatitis // Allergolog Int. 2008. Vol. 57. № 1. P. 39–56.
11. Chien Y.H., Hwu W.L., Chiang B.L. The genetics of atopic dermatitis // Clin Rev Allergy Immunol. 2007. Vol. 33. № 3. P. 178–190.
12. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis // J Dermatol Sci. 2010. Vol. 58. № 1. P. 1–7.
13. Sehra S., Yao Y., Howell M.D. et al. IL–4 regulates skin homeostasis and predisposition toward allergic skin inflammation // J Immunol. 2010. Vol. 15. № 6. P. 3186–3190.
14. Neis M.M., Peters B., Drew A. et al. Enhansed expression ieveis of IL–31 correlate with IL–4 and IL–13 in atopic and allergic contact dermatitis // J Allergy Clin Immunol. 2006. Vol. 118. № 4. P. 930–937.
15. Reich K., Westphal G., König I.R. et al. Cytokine gene polymorphisms and atopic disease in two European cohorts. Clinical and Molecular Allergy 2006, 4:9 doi:10.1186/1476–7961–4–9
16. The Genetics of Atopy and Atopic Eczema. James A. MacLean, MD; Frank J. Eidelman, MD [+] Author Affiliations Arch Dermatol. 2001;137(11):1474–1476. doi:10.1001/archderm.137.11.1474.
17. Bohme M., Svensson A., Kull I., Wahlgrem C.-F. Hanifin's fnd Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit? // J. Am. Acad. Dermatol. 2000. Vol. 43. P. 785–792.
18. Breuer K., Kapp A., Werfel T. Der Einflus infektioser Mikroorganismen auf den Verlauf der atopischen Dermatitis // Allergologie. 2002. Vol. 25. P. 256–263.
19. Ellis C., Luger T., Abek D. et al Новые клинические данные и современные стратегии лечения // Аллергология. 2003. № 4. С. 50–58.
20. Fukaya M. Change of housing environment and withdrawal of corticosteroid as treatments of atopic dermatitis. Jpn J Allergol. 1999;48:520–525.
21. Furue M., Terao H., Rikihisa H. et al. Therapeutics clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis // Br. J. Dermatol. 2003. Vol. 148. P. 128–132.
22. Hanifin J., Turston M., Omoto M. et al The eczema area and saverity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis) // Exp Dermatol. 2001. Vol. 10. P. 11–8.
23. Hist A., Andrea S., Charkin S. et al. Allergy testing in children: why,who, when and how? // Allergy. 2003. Vol. 58. P. 559–564.
24. Leung D. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic invertion // J. Allergy Clin. Invest. 2000. Vol. 105. P. 860–876.
25. Novak N., Bieber T., Katoh N. // J. Immunol. 2001. Vol. 167. P. 797–804.
26. Wuthrich B. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999. Vol. 83. P. 464–470.
27. Vavilin V.A., Makarova S.I., Kolpakova T.A. et al. The prognostic value of genetic and phenotypic markers of drug metabolism and host and exposure factors for antituberculous drug induced hepatotoxicity // Ehrlich II — 2nd World Conference on Magic Bullets, Nurnberg, October 2–5, 2008.
28. Reich K. et al. Cytokine gene polymorphisms in atopic dermatitis // Br. J. Dermatol. 2003. Vol. 148. № 6. P. 1237–1241.
29. Schultz-Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic epidemiologic study in a population — baseal twin sample // J. Am. Acad. Dermatol. 1993. Vol. 28. № 5. P. 719–723.
30. Bodmer J.G. et al. Nomenklature for factors of the HLA system // Human Immunology. 1995. № 43. P. 149–164.
31. Calvert G.T. Human leukocyte antigen B27 allele is not correlated with fi-brodysplasia ossificans progressiva // Clin. Orthop. 1998. № 6. P. 66–70.
32. Shaw J.C. Atopic dermatitis // J. C. Shaw. MA: Wellesley. 2001. 201 p.
33. Лебедев, К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: изд-во НГМА. 2003. 443 с.
34. Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология. — М.: Медлит. 2006. 762 с.
35. Liu X. An IL13 coding region variant is associated with a high totol serum IgE level and atopic dermatitis in the German multicenter atopy study (MAS–90) // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 106. P. 167–170.
36. Ching G.K. et al. Filaggrin null mutations in childhood atopic dermatitis among the Chinese // Int J Immunogenet. 2009. Vol. 36. № 4. P. 251–254.
37. Brinkman B.M. et al. Tumour necrosis factor alpha gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: association with susceptibility to, or severity of, disease? // Br. J. Rheumatol. 1997. Vol. 36. P. 516–521.
38. Вавилин В.А., Макарова С.И., Ляхович В.В., Гавалов С.М. Оценка связи генетического полиморфизма ферментов биотрансформации ксенобиотиков с некоторыми проявлениями сенсибилизации у детей с бронхиальной астмой. Бюллетень экспер. биол. мед. 2002. Приложение № 1. С. 74–77.

ОБМЕН ОПЫТОМ

УДК:616.988:578.828.6:615.38+616–053.2/.5

ОБЗОР ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ПРИ ВЕДЕНИИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Т.А. ДАМИНОВ, Х.Я. КАРИМОВ, Ш.Б. РАХМАТУЛЛАЕВА, Т.У. АБДУЛЛАЕВ

Ташкентская медицинская академия; НИИ гематологии и переливания крови; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

ОИВ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БОЛАЛАРДА ГЕМАТОЛОГИК ЎЗГАРГАРИШЛАРНИ БОШҚАРИШИНИ ТЕРАПЕВТИК ЙЎЛЛАРИНИ ШАРҲИ

Т.А. Даминов, Х.Я. Каримов, Ш.Б. Рахматуллаева, Т.У. Абдуллаев

Мазкур мақолада гематологик кўрсаткичлари ўзгарган ОИВ билан касалланган болаларни даволаш усулларини ватан ва хорижий адабиётдаги таҳлили кўрсатилган.

Калит сўзлар: ОИВ, камқонлик, нейтропения, тромбоцитопения, АРВТ, эритропоэтин, болалар.

SUMMARY

THE ANALYSIS OF LITERATURE SOURCES ABOUT TREATMENT OF HIV-INFECTED CHILDREN WITH HEMATOLOGICAL DISORDERS IS PRESENTED IN THIS ARTICLE

T.A. Daminov, Kh.Y. Karimov, Sh.B. Rakhmatullaeva, T.U. Abdullaev

Data of the review of domestic and foreign literature on tactics of maintaining HIV-positive children with violations of hematologic indicators are presented in this article.

Keywords: HIV, anemia, neytropeniye, thrombocytopenia, ARVT, erythropoietin, children.

РЕЗЮМЕ

ОБЗОР ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ПРИ ВЕДЕНИИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Т.А. Даминов, Х.Я. Каримов, Ш.Б. Рахматуллаева, Т.У. Абдуллаев

В статье представлены данные обзора отечественной и зарубежной литературы по тактике ведения ВИЧ-инфицированных детей с нарушениями гематологических показателей.

Ключевые слова: ВИЧ, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, АРВТ, эритропоэтин, дети.

До настоящего времени лечение ВИЧ-инфекции, которое могло бы полностью устранить вирус иммунодефицита человека из организма, не разработано [3, 4, 39, 42, 47, 51]. Современная высокоактивная антиретровирусная терапия лишь замедляет прогрессирование ВИЧ-инфекции и ее переход в стадию СПИД, что позволяет ВИЧ-инфицированному человеку жить полноценной жизнью. При использовании лечения и при условии, что эффективность лекарств сохраняется, продолжительность жизни человека ограничивается не ВИЧ, а лишь естественными процессами старения [2, 7, 10, 11, 35]. Однако после длительного использования одной и той же схемы терапии через несколько лет вирус может мутировать, приобретая резистентность к применяемым препаратам, и для дальнейшего контроля над прогрессированием ВИЧ-инфекции применяют новые схемы лечения с другими препаратами. Именно поэтому любая существующая на сегодняшний день схема лечения ВИЧ-инфекции рано или поздно становится неэффективной [2, 10, 24, 26, 35, 37]. Также во многих случаях пациент не может принимать отдельные препараты по причине индивидуальной непереносимости.

Последние исследования показали, что ВААРТ способствует корректированию или исчезновению анемии. При исследовании 6725 ВИЧ-инфицированных пациентов в Европе Мокрофт и

коллеги [42] установили, что ВААРТ статистически ассоциирована с корректированием уровня гемоглобина, при использовании ее в течение длительного времени вероятность коррекции анемии велика. Многовариантное исследование применения ВААРТ показало четкую взаимосвязь с освобождением от анемии при условии урегулирования уровня CD4+ клеток, вирусной ВИЧ-1 нагрузки, учитывая пол, расу, применяемые препараты и использование противоанемической терапии [5, 16, 32, 43, 60, 66].

Применение ВААРТ также связано с профилактикой развития анемии, однако необходимо длительное ее применение (более 18 месяцев). Интересно, что ВААРТ также может быть связана с ранней профилактикой анемии.

Механизм противоанемического и профилактического действия ВААРТ до конца неясен, однако есть веское предположение, что при снижении вирусной нагрузки происходит улучшение роста общих гемопоэтических предшественников, снижается уровень ВИЧ-1 в клетках стромы костного мозга и улучшается толерантность к эритропоэтину. К тому же Исгро и коллеги [26] показали, что ВААРТ связана с повышением роста гемопоэтических клеток-предшественников. Более того, ритонавир, как ингибитор протеазы, связан со снижением апоптоза гемопоэтических клеток-предшественниц и стимулирует их рост in vitro.

Недавние данные Spectrum of Disease Study [26] и исследования Мура и коллег [43] показали, что коррекция анемии связана с увеличением выживаемости. Снижение толерантности к эритропоэтину (blunted response to erythropoietin) часто сопровождает ВИЧ-инфекцию, приводя к анемии, требующей лечения. В обычной ситуации при развитии анемии повышение продукции эритропоэтина корректирует ее. Однако при ВИЧ-инфекции нормальный компенсаторный ответ эритропоэтина на снижение числа эритроцитов нарушен, что приводит к неспособности костного мозга реагировать на анемическое состояние. Механизмом такого нарушения продукции эритропоэтина является посттранскрипционный дефект продукции эритропоэтина с нормальной молекулой РНК эритропоэтина, но сниженной продукцией нормального белка эритропоэтина. К тому же у ВИЧ-инфицированных пациентов описано развитие аутоантительных реакций к эритропоэтину, что приводит к анемии. Сейчас множественные исследования показали благотворное влияние эритропоэтина у ВИЧ-инфицированных пациентов с анемией, функция костного мозга которых была подавлена ВИЧ, другими хроническими инфекциями или воспалительными процессами.

Эритропоэтин также эффективен при лечении анемии, вызванной зидовудином или другими препаратами, включая противоопухолевые химиопрепараты, супрессирующие костный мозг [26, 33, 59]. Исходный уровень сывороточного эндогенного эритропоэтина предопределяет, у каких пациентов ожидать ответа на терапевтическое использование эритропоэтина. Пациенты с уровнем эндогенного эритропоэтина </=500IU/L вероятно ответят на терапию, а те, у которых этот уровень >500, нет. Эритропоэтин назначается подкожно в дозе 100–200 мг/кг массы тела, три раза в неделю до нормализации уровня эритроцитов, далее один раз в 1–2 недели нормальной концентрации гемоглобина. Недавние испытания продемонстрировали эквивалентную эффективность введения 40000 ед. эритропоэтина один раз в неделю в сравнении с 3-разовым назначением. Подобные назначения обеспечивают повышение гематокрита, значительно уменьшают число заместительных трансфузий эритроцитарной массы и ощутимо улучшают качество жизни. Токсичность эритропоэтина крайне редка и заключается, главным образом, в локальной болезненности на месте инъекции, незначительном повышении температуры и сыпи. Однако при контрольном исследовании данные побочные эффекты наблюдались и при применении плацебо.

Ряд авторов предлагает в качестве средства от анемии у ВИЧ-инфицированных детей применять «Дарбопоэтин альфа», известный как новый белок-стимулятор эритропоэза (NESP), действующий на эритроциты таким же образом, как и эритропоэтин, но отличающийся от него по химической структуре [1, 6, 8, 45, 51]. Дополнительное присутствие остатка сиаловой кислоты увеличивает период его полувыведения, что позволяет уменьшать дозировку по сравнению с обычным эритропоэтином. Недавние исследования установили эффективность NESP в дозе 2,25–4,5 мкг/кг один раз в неделю у пациентов с онкологией, среди которых примерно у 70–80% гемоглобин стабилизировался до нормальных показателей. Другой режим дозирования, когда NESP назначался каждые 2 или 3 недели, также признан эффективным. В настоящее время еще нет декларации об использовании NESP при ВИЧ/СПИД. Проводятся множественные проспективные исследования, пытающиеся определить эффективность и токсичность NESP при лечении анемии у ВИЧ-инфицированных пациентов. Ожидаются результаты, подобные уже продемонстрированным с рекомбинантным человеческим эритропоэтином.

Также проводились исследования по использованию заместительных гемотрансфузий при коррекции анемии у ВИЧ-инфицированных пациентов [11, 60]. Гемотрансфузии играют важную роль в курации острых кровопотерь, также периодические трансфузии необходимы в качестве симптоматической терапии при хронической кровопотере или медикаментозной супрессии эритропоэза. Однако трансфузии всегда сопряжены с разного рода рисками, такими как инфициро-

вание, трансфузионные реакции и фебрильные негемолитические трансфузионные реакции. В группе ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих в течение 1–2 недель заместительные гемотрансфузии, было документировано повышение уровней ВИЧ-1 p24 антигена и ВИЧ-1 РНК. Также в подобной ситуации документируется увеличение оппортунистических инфекций. Важно, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих гемотрансфузии, повышается риск смерти. Недавно проведено проспективное исследование 531 пациента с ВИЧ и CMB-инфекциями. Рандомизировано проведение трансфузий эритроцитов с использованием лейкоцитарного фильтра и без фильтра, установлен эффект в каждом из них в отношении плазменного уровня РНК ВИЧ-1, CD4+ клеток и цитокинов. Кроме того, трансфузии через фильтр оказались невыгодными по сравнению с немодифицированными. Пока научного обоснования патологического иммуномодуляторного эффекта гемотрансфузий не существует, данные наблюдений наводят на мысль о возможности некоторых из этих эффектов, вероятно связанных с повышенным риском рецидива онкологических процессов или инфекции. Следовательно, переливание крови стоит оставить для ВИЧ-инфицированных пациентов, нуждающихся в срочной коррекции анемии, при наличии кардиоваскулярных и других симптомов.

Не менее важным является лечение нейтропении у ВИЧ-инфицированных детей [36, 40]. При назначении ВИЧ-инфицированным пациентам с нейтропенией ГМ-КСФ (гранулоцито-макрофагальные колониестимулирующие факторы) подкожно в зависимости от дозы наблюдается рост показателей гранулоцитов, моноцитов и эозинофилов. ГМ-КСФ стимулируют пролиферацию, дифференцировку и выход этих клеток из костного мозга. При терапии ГМ-КСФ возникает усиление функции нейтрофилов с повышением продукции супероксида, фагоцитоза, бактериолизиса зрелыми гранулоцитами и антител-индуцированной клеточной цитотоксичности (ADCC). Рекомендуемая доза ГМ-КСФ — 5 мкг/кг/день подкожно. Спустя 5–6 дней терапии доза корректируется в зависимости от эффекта.

В ранних исследованиях применение ГМ-КСФ сочеталось с удлинением репликации ВИЧ. Многие исследования in vitro продемонстрировали, что ГМ-КСФ значительно ингибирует репликацию ВИЧ-1, Брайтс с соавт. провели рандомизированное исследованием ГМ-КСФ с плацебо-контролем среди 105 ВИЧ-инфицированных пациентов, которые получали нуклеозидный аналог ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ. ГМ-КСФ назначался в дозе 125 мкг/м 2 раза в неделю в течение 6 месяцев. Крайне интересно, что у пациентов, получающих ВААРТ и ГМ-КСФ, было достигнуто большее снижение содержания ВИЧ в плазме — уровень ВИЧ-1 был достоверно ниже определяемого. Также продемонстрировано снижение частоты мутаций, приводящих к резистентности ВИЧ к зидовудину среди тех, кто принимал антиретровирусные препараты с плацебо.

Г-КСФ также демонстрировали повышение уровня гранулоцитов при нейтропении при ВИЧ, причиной которой являлась противоопухолевая ХТ, противоретровирусная и/или противоинфекционная терапии. Использование Г-КСФ приводит к повышению функциональной активности зрелых гранулоцитов. Недавно Кайзер с соавт. [27] провели ретроспективный анализ 152 ВИЧ-инфицированных пациентов с нейтропенией для того, чтобы оценить терапевтическую эффективность Г-КСФ. По данным медицинской документации, сравнивались 71 пациент, получавший Г-КСФ, и 81 пациент, не получавший Г-КСФ, с 1991 по 1994 годы. Две группы были сходными по основным характеристикам, включая уровень CD4+ клеток 37 и 40 в мкл соответственно. Значительно снизился риск бактериемии (p=02). К тому же было установлено снижение риска смерти у тех пациентов, получавших Г-КСФ, которые принимали антиретровирусную терапию и проводили профилактику пневмонии [15, 16, 20, 53].

Г-КСФ не поддерживают репликацию ВИЧ in vitro и их применение не может приводить к повышенному размножению ВИЧ in vivo. Токсичность Г-КСФ ничтожно мала и заключается в основном в боли в костях. Важно помнить, что при терапии Г-КСФ может повышаться уровень ЛДГ и ЩФ.

Ясно, что применение Г-КСФ и ГМ-КСФ может повышать количество и качество гранулоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов. При проведении противоопухолевой химиотерапии ростовые факторы должны вводится на второй день от начала ХТ и продолжают вводиться до ожидаемого снижения уровня гранулоцитов. При таком применении гематологические ростовые факторы снижают продолжительность нейтропении и, соответственно, снижается продолжительность госпитализации, связанной с фебрильной нейтропенией. Применение относительно дорогих ростовых факторов не увеличивает общую стоимость лечения. Более того, при использовании Г-КСФ и ГМ-КСФ повышается выживаемость пациентов. Эти препараты могут без риска применятся наряду с другими видами лечения [27, 36, 40].

Среди больных, которым была начата ВААРТ, Huang и McCune [38] заметили значительный прирост лейкоцитов, мононуклеаров и тромбоцитов (вдобавок к CD4+ клеткам), в то время как уровень вирусной РНК в плазме снижался [24, 58]. К тому же Isgro и Aiuti [26] опубликовали данные о повышении количества мононуклеаров в костном мозге, улучшении функции клеток-предшественниц (CFC) и стволовых клеток (LTC-IC) [26]. Основой этих положительных фактов яв-

ляется ингибирование репликации вируса, хотя Sloand и Young [60] предположили, что ингибиторы ВИЧ-протеазы могут прямо действовать на гемопоэтические клетки. Они обнаружили ингибирование каспазы I после приема препарата «Ритоновир» (ингибитор протеаз), что привело к уменьшению процессов апоптоза и улучшению формирования колоний клеток в костном мозге ВИЧ-инфицированных. Таким образом, антиретровирусные препараты могут иметь дополнительный эффект, что увеличивает их первоначальную роль в угнетении репликации вируса. В то время как продукция лейкоцитов снижалась, было трудно оценить влияние ВИЧ in vivo на количество стволовых клеток. Отсутствие приемлемого метода подсчета пула клеток-предшественниц человека ограничивало такой анализ. Чтобы преодолеть эти трудности, AIDS Clinical Trials Group изучила концентрацию CD34+ клеток в кровотоке после мобилизации Г-КСФ и построила график зависимости для больных на разных стадиях ВИЧ-инфекции. Результаты показали обратную зависимость между количеством мобилизованных CD34+ клеток и базальным уровнем CD4+ клеток. В то время как у больных с низкой концентрацией CD4+ клеток концентрации мобилизованных CD34+ клеток так же низки, общее количество собранных CD34+ клеток достаточно для клинического использования даже у больных с числом CD4+ клеток 200/мм^3 [57]. Хотя снижение числа стволовых клеток под влиянием ВИЧ обратимо с началом ВААРТ, механизмы этого до конца не известны и нуждаются в дальнейшем изучении.

Согласно данным литературы, значительное повышение продукции тромбоцитов после начала лечения зидовудином согласуется с гипотезой о том, что главный механизм, приводящий к этому нарушению, состоит в инфицировании мегакариоцитов ВИЧ [33, 35, 37]. Швейцарская исследовательская группа первой продемонстрировала эффективность терапии зидовудином у пациентов с ВИЧ-ИТП. Так, серопозитивные пациенты с уровнем тромбоцитов 20–100 тыс. в мм^3 получали зидовудин в дозе 2 г/д в течение двух недель, а затем по 1 г/д — 6 недель. Это сопровождалось 8-недельным приемом плацебо. Все 10 пациентов испытывали повышение уровня тромбоцитов в среднем до 54,6 тыс/мм^3 (53,2–107,8 мм^3). Ни у одного пациента, принимающего плацебо, не было отмечено повышение уровня тромбоцитов. Время от начала терапии и до получения ответа составляло примерно 8 дней, полный ответ был достигнут через 30 дней. Данные результаты впоследствии были подтверждены другими исследователями.

Об эффективности других ингибиторов обратной транскриптазы или ингибиторов протеаз при лечении ВИЧ-ИТП написано относительно немного [18, 61, 62]. Ряд исследований доложили о предположении, что диданозин эффективен у детей и взрослых с ВИЧ-ИТП, даже у одного пациента, рефрактерного к зидовудину. Повышение уровня тромбоцитов описано у 22 пациентов с продвинутой ВИЧ-инфекцией, леченных ингибитором протеаз — индинавиром. Уровень тромбоцитов у этих пациентов с хронической ИТП в среднем поднялся с 84 тыс./мм^3 (45–117 тыс./мм^3), 189 тыс./мм^3 (123–325 тыс/мм^3). Касо с соавт. [16] ранее доложили о применении ВААРТ у 37 пациентов с ВИЧ-связанной ИТП. Значимый подъем уровня тромбоцитов отметился после 3 месяцев ВААРТ независимо от исходного уровня тромбоцитов и сопутствующего применения зидовудина. Данное повышение длилось в течение 6 месяцев. Применяемые режимы ВААРТ были различными, включая индинавир 60%, секвинавир 27%, ретонавир 14%. У 70% пациентов уровень вирусной нагрузки снизился до неопределяемых значений. Эти данные свидетельствуют о том, что эффективная противоретровирусная терапия является терапией выбора у пациентов с ВИЧ-связанной ИТП.

IFN-α впервые продемонстрировал эффективность у пациентов с рефрактерной ИТП «de novo» в 1988 г. [19]. Маррони и коллеги [38] провели рандомизированное исследование с использованием двойного слепого метода и плацебо-контроля. IFN-α вводился подкожно в дозе 3 млн ед. 3 раза в неделю 15 пациентам с ВИЧ-ИТП. Ответ по тромбоцитам зарегистрирован у 66% с повышением уровня тромбоцитов в среднем на 60 мм^3. Среднее время ответа составляло 3 недели. При завершении терапии интерфероном уровень тромбоцитов возвращался к исходному за 3 месяца, что говорит о необходимости постоянной поддерживающей терапии IFN-α. В дополнение к констатации механизма, благодаря которому IFN-α достигает этого эффекта, Вианелли и коллеги [65] последовательно пролечили 13 пациентов с ВИЧ-ИТП и получили частичный ответ у 53% исследуемых. У ответивших пациентов IFN-α показал удлинение жизни тромбоцитов и значительный рост продукции тромбоцитов.

Ведутся исследования и по применению высоких доз внутривенного гамма-глобулина (IVIG). IVIG в дозе 1000–2000 мг/кг успешно применяется в педиатрии у пациентов с ИТП «de novo». Результатом этого является значимый подъем уровня тромбоцитов в течение 24–72 часов у большинства пациентов. Буссель и Хайми [15] лечили 22 пациента с ВИЧ-ассоциированной ИТП, назначая 1–2 г/кг в период от 2 до 5 дней в зависимости от тромбоцитарного ответа. Средний уровень тромбоцитов до лечения составлял 22 тыс./мм^3 и повысился до 182 тыс./мм^3 (10–404 тыс./мм^3) в течение 2–5 дней. Только у двух пациентов не было ответа, примерно у 77% отмечался подъем более 100 тыс./мм^3 и у 86% более 50

тыс./мм^3. Однако при отмене иммуноглобулина только у 25% пациентов поддерживался достигнутый уровень тромбоцитов, что указывало на необходимость повторного введения каждый 21 день. Главной проблемой в применении IVIG оказалась их высокая стоимость. К тому же мировые запасы IVIG недостаточны для обеспечения возросших запросов в связи с расширением их клинического использования. В связи со сказанным IVIG чаще считаются резервными и используются в случае острого кровотечения или при необходимости срочно поднять уровень тромбоцитов при планирующемся проведении инвазивных процедур.

Отсутствие ВИЧ в стволовых клетках и их способность быть высокорезистентными к вирусу исключают стволовые клетки из вероятных резервуаров ВИЧ. Трансдукция генетического материала лентивирусов в стволовые клетки в перспективе, возможно, будет использоваться в терапии ВИЧ-инфекции. Многочисленные исследования, в которых использовалась ретровирусная трансдукция ранних клеток-предшественниц, содержат материал для дальнейших изучений такого подхода. Трансдукция генетических «конструкций» в клетки позволит защитить их от ВИЧ-инфекции, ускорить восстановление иммунной системы, что в настоящее время тщательно исследуется. Целевой уровень виремии должен контролироваться в течение пересадки, а способность клеток к созреванию и поддержанию эффективного иммунного ответа должна быть сохранена. В конечном итоге целью генной терапии стволовых клеток является создание популяции клеток, которые будут способны окончательно разрушить все механизмы патофизиологии ВИЧ-инфекции. Системы индукции экспансии стволовых клеток in vitro еще недостаточно хорошо переносят гены в эти клетки, что может повредить эффективности терапии.

Изучены альтернативные стратегии улучшения иммунитета с использованием манипуляций с Т-клетками ex vivo. Один из таких методов включает увеличение количества циркулирующих Т-клеток ex vivo от ВИЧ-инфицированных больных с использованием способа, разработанного June и соавт., заключающегося в получении интактной от ВИЧ популяции CD4+ и CD8+ клеток [32]. Модификацией данного подхода является трансдукция химерного гена Т-клеточного рецептора в Т-лимфоциты в период увеличения количества клеток. Данный ген является продуктом слияния ζ-цепи Т-клеточного рецептора с CD4. ζ-цепь Т-клеточного рецептора является решающим элементом для передачи сигнала и активации Т-клеток в течение периода «постройки» рецептора. Комбинируя внеклеточную и трансмембранную части CD4 с ζ-цепью Т-клеточного рецептора, вновь образованная молекула свяжет ВИЧ через гликопротеин gp120 [54]. С размещением гибридного гена с внутриклеточной ζ-цепью Т-клеточного рецептора клетка будет активирована, что приведет к мощному эффекторному ответу [66]. Клинические исследования такого подхода продемонстрировали успешный перенос и выживаемость Т-клеток in vivo в течение 6 месяцев [41]. В дальнейшем эти клетки достигли слизистых оболочек и показали умеренное противовирусное действие. Такой подход подразумевает, что усиленный анти-ВИЧ ответ иммунной системы является многообещающим, несмотря на некоторые технические сложности.

Таким образом, иммунная регенерация является лишь частично успешной с использованием всевозможных антиретровирусных режимов терапии, обеспечивающих защиту от большинства оппортунистических инфекций. Пока не удалось достичь иммунного контроля за ВИЧ, что предположительно возможно. Достижение иммунного контроля без необходимости в постоянном приеме антиретровирусных препаратов является первостепенной задачей и требует восстановления мощного ВИЧ-специфического иммунного ответа, наблюдаемого при острой ВИЧ-инфекции [14, 15, 22, 32, 48, 54, 56]. Дальнейшие «события» болезни, ограничивающие восстановление иммунного контроля, и стратегии преодоления таких «событий» являются текущей проблемой с огромным терапевтическим потенциалом. Терапия, направленная на гематологические изменения при ВИЧ-инфекции, использующая генетически модифицированные клетки или ex vivo полученные клетки, в перспективе возможна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анемия и ВИЧ-инфекция / Г.Р. Хасанова, Е.Ю. Степанова, В.А. Анохин, А.А. Абросимова // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7. №3. С. 58–61.
2. Антиретровирусная терапия острой ВИЧ-инфекции / Кравченко А.В., Мирошниченко А.В., Беляева В.В., Серебровская Л.В., Богословская Е.В., Ситдыкова Ю.Р // Терапевтический архив. 2004. №4. С. 15–18.
3. ВИЧ-инфекция у детей. / Составители: И.Р. Кастян, В.Г. Кондакова, А.П. Выгузов, Л.И. Селютина. — Челябинск. 2002. 19 с.
4. ВИЧ-инфекция у детей / Рахманова А.Г., Ястребова Е.Б., Виноградова Е.Н., Куриль-

ская М.Б., Сурнина Т.Г. // Детские инфекции. 2004. №4. С. 7–10.
5. Влияние антиретровирусной терапии на уровень гемоглобина у ВИЧ-инфицированных пациентов / Абросимова А.А., Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Галиуллин Н.И. // Межрегиональная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики». — Казань. 2011. С. 43.
6. Дворецкий Л.И. Анемии: стратегия и тактика диагностического поиска // Справочник поликлинического врача. 2002. №6. С. 5–10.
7. Додонов К.Н. Динамика клинико-иммунологических и вирусологических показателей у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию. Автореф. дис. к.м.н. — С-Пб. 2004. 21 с.
8. Ковалева Л.Г. Железодефицитная анемия // Врач. 2002. №12. С. 4–9.
9. Almeida-Porada G., Brown R.L., MacKintosh F.R., Zanjani E.D. Evaluation of serum-free culture conditions able to support the ex vivo expansion and engraftment of human hematopoietic stem cells in the human-to-sheep xenograft model. J Hematother Stem Cell Res. 2000;9:683.
10. Amado R.G., Jamieson B.D., Cortado R., Cole S.W., Zack J.A. Reconstitution of human thymic implants is limited by human immunodeficiency virus breakthrough during antiretroviral therapy. J irol. 1999;73:6361.
11. Autran B.G., Carcelain T.S., Li C. et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. Science. 1997;277:112.
12. Bahner I., Kearns K., Coutinho S., Leonard E.H., Kohn D.B. Infection of human marrow immunodefiency virus–1 (HIV–1) is both required and sufficient for HIV–1-inducted hematopoietic suppresssion in vitro: demonstration by gene modification of primary human stroma. Blood. 1997;90:1787.
13. Besson C., Goubar A., Gabarre J. et al. Changes in AIDS related lymphomas since the era of highly active, anti-retroviral therapy. Proceedings from the 5th International AIDS Malignancy Conference, Bethesda, Maryland, April 23–25, 2001. Abstract 72.
14. Biggar R.J., Engels E.A., Frisch M., Goedert J.J. Risk of T cell lymphomas in persons with AIDS. J AIDS. 2001;26:371–376.
15. Bussel J.B., Haimi J.B. Isolated thrombocytopenia in patients infected with HIV: treatment with intravenous gammaglobulin. Am.J.Hematol. 1988;28:79–84.
16. Caso J., Mingo C.S., Tena J.G. Effect of highly active antiretroviral therapy on thrombocytopenia in patients with HIV infection. NEngl J Med. 1999;16:1239–1240.
17. Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H. et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection [see comments]. Nature. 1998;396:690.
18. Gill P.S., Rarick M.U., Brynes R.L., Causey D., Levine A.M. Azidothymidine and bone marrow failure in AIDS. Ann Intern Med. 1987;107:502–505.
19. Gradstein S., Hahn T., Barak Y. et al. In vitro effects of recombinant TNF-alpha binding protein (rTBP–1) on hematopoiesis of HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001;26:111.
20. Grulich A.E., Wan X., Law M.G., Coates M., Kaldor J.M. Risk of cancer in people with AIDS. AIDS. 1999; 13:839–43.
21. Haynes B.F., Markert M.L., Sempowski G.D., Patel D.D. The role of the Thymus in Immune Reconstitution in Aging, Bone Marrow Transplantation, and HIV–1 Infection. Annual Review Immunology. 2000;18:529.
22. Hellerstein M., Hanley M.B., Cesar D. et al. Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV–1-infected humans [see comments]. Nat Med. 1999;5:83.
23. Hirayama F., Ogawa M. Negative regulation of early T-lymphopoiesis by interleukin–3 and interleukin–1 alpha. Blood. 1995;86:4527.
24. Huang S.S., Barbour J.D., Deeks S.G. et al. Reversal of human immunodeficiency virus type 1-associated hematosuppression by effective antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2000; 30:504.
25. International Collaboration on HIV and cancer: Highly active anti-retroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus infected adults. J NCI. 2000;92:1823–1830.
26. Isgro A., Mezzaroma I., Aiuti A. et al. Recovery of hematopoietic activity in bone marrow from human immunodeficiency virus type 1-infected patients during highly active antiretroviral therapy. AIDS Res Hum Retroviruses. 2000; 16:1471.
27. Keiser P., Rademacher S., Smith J.W., Skiest D., Vadde V. Granulocyte colony stimulating factor use is associated with decreased bacteremia and increased survival in neutropenic HIV infected patients. Am J Med. 1998;104:48–55.
28. Koka P.S., Jamieson B.D., Brooks D.G., Zack J.A. Human immunodeficiency virus type 1-induced hematopoietic inhibition is independent of productive infection of progenitor cells in vivo. J Virol. 1999;73:9089.
29. Lemieux M.E., Chappel S.M., Miller C.L., Eaves C.J. Differential ability of flt3-ligand, interleukin–11, and Steel factor to support the generation of B cell progenitors and myeloid cells from primitive murine fetal liver cells. Exp Hematol. 1997;25:951.

30. Levine A.M., Seneviratne L., Espina B.M. et al. Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. Blood. 2000; 96:4084–4090.
31. Levine A.M. AIDS related lymphoma (review). Blood. 1992;80:8 20.
32. Levine B.L., Mosca J.D., Riley J.L. et al. Antiviral effect and ex vivo CD4+ T cell proliferation in HIV-positive patients as a result of CD28 costimu-lation. Science. 1996;272:1939.
33. Levine A.M., Wernz J.C., Kaplan L. et al. Low dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and zidovudine maintenance in AIDS-related lymphoma: A prospective multiinstitutional trial. JAMA. 1991;266:84–88.
34. Levine A.M. Hodgkin's disease in the setting of human immunodeficiency virus infection. J Natl Cancer Inst. 1998;23:37–42.
35. Little R.F., Pearson D., Gutierrez M., Steinberg S., Yarchoan R., Wilson W.H. Dose adjusted chemotherapy with suspension of anti-retroviral therapy for HIV associated non-Hodgkin's lymphoma. Abstracts of the 4th International AIDS Malignancy Conference; May 16–18, 2000; Bethesda, Maryland. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000;23:A11. Abstract S16.
36. Louache F., Bettaieb A., Henri A. et al. Infection of megakaryocytes by human immunodeficiency virus in seropositive patients with immune thrombocytopenic purpura. Blood. 1991;78:1697.
37. Lucas G.M., Chaisson R.E., Moore R.D. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. Ann Intern Med. 1999; 31:81–87.
38. Marroni M., Gresdele P. et al. Interferon-*α* is effective in the treatment of HIV–1 related, severe, zidovudine-resistant thrombocytopenia: a prospective, placebo-controlled, double-blind trial. Ann Intern Med. 1994;121:423–429.
39. McCune J.M., Loftus R., Schmidt D.K. et al. High prevalence of thymic tissue in adults with human immunodeficiency virus–1 infection [see comments]. J Clin Invest. 1998;101:2301.
40. Meynard J-L., Guiguet M., Arsac S., et al. Frequency and risk factors of infectious complications in neutropenic patients infected with HIV. AIDS. 1997;11:995–998.
41. Mitsuyasu R.T., Anton P.A., Deeks S.G. et al. Prolonged survival and tissue trafficking following adoptive transfer of CD4zeta gene-modified autologous CD4(+) and CD8(+) T cells in human immunodeficiency virus-infected subjects. Blood. 2000;96:785.
42. Mocroft A., Katama C., Johnson A.M. et al. AIDS across Europe, 1994–1998: The EuroSIDA study. Lancet. 2000;356:291 296.
43. Moore R.D. Anemia and human immuno-deficiency virus disease in the era of highly active antiretroviral therapy / R.D. Moore // Semin Hematol. 2000. Vol. 37. P. 18–23.
44. Moore R.D. et al. Anemia and survival in HIV infection // J. Acquir Immune Defic. Syndr. Hum. Retroviral. 1998. Vol. 19. P. 29–33.
45. Moses A., Nelson J., Bagby G.C. The influence of human immunodeficiency virus–1 on hematopoiesis. Blood. 1998;91:1479.
46. Pakker N.G., Notermans D.W., de Boer R.J. et al. Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV–1 infection: a composite of edistribution and proliferation. Nat Med. 1998;4:208.
47. Palella F.J., Delaney K.M., Moorman A.C. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1998;338:853–860.
48. Poznansky M.C., Evans R.H., Foxall R.B. et al. Efficient generation of human T cells from a tissue-engineered thymic organoid. Nat Biotechnol. 2000;18:729.
49. Prevot S., Audouin J., Andre-Bougaran J. et al. Thymic pseudotumorous enlargement due to follicular hyperplasia in a human immuno-deficiency virus sero-positive patient. Immuno-histochemical and molecular biological study of viral infected cells. Am J Clin Pathol. 1992; 97:420.
50. Pui J.C., Allman D., Xu L. et al. Notch1 expression in early lymphopoiesis influences B versus T lineage determination. Immunity. 1999; 11:299.
51. Quinn T.C. The global HIV/AIDS pandemic. Program and abstracts of the 5th International AIDS Malignancy Conference; April 23 25, 2001; Bethesda, Maryland. Abstract S23.
52. Rabkin C.S., Yang Q., Goedert J.J. et al. Chemokine and chemokine receptor gene variants and risk of non-Hodgkin's lymphoma in human immunodeficiency virus–1 infected individuals. Blood. 1999;93:1838–1842.
53. Ratner L., Lee J., Tang S. et al. Chemotherapy for HIV associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active anti-retroviral therapy. J Clin Oncol. 2001;19:2171–2178.
54. Romeo C., Seed B. Cellular immunity to HIV activated by CD4 fused to T cell or Fc receptor polypeptides. Cell. 1991; 64:1037.
55. Rosenberg E.S., Billingsley J.M., Caliendo A.M. et al. Vigorous HIV–1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia [see comments]. Science. 1997;278:1447.
56. Rosenberg E.S., Altfeld M., Poon S.H. et al. Immune control of HIV–1 after early treatment of acute infection. Nature. 2000;407:523.
57. Schooley R.T., Mladenovic J., Sevin A. et al. Reduced mobilization of CD34+ stem cells in advanced human immunodeficiency virus type 1 Disease. J Infect Dis. 2000;181:148.
58. Schuitemaker H., Kootstra N.A., Koppelman M.H. et al. Proliferation-dependent HIV–1 infection of monocytes occurs during

differentiation into macrophages. J Clin Invest. 1992;89:1154.
59. Shen H., Cheng T., Preffer F.I. et al. Intrinsic human immunodeficiency virus type 1 resistance of hematopoietic stem cells despite coreceptor expression. J Virol. 1999;73:728.
60. Sloand E.M., Maciejewski J., Kumar P., Kim S., Chaudhuri A., Young N. Protease inhibitors stimulate hematopoiesis and decrease apoptosis and ICE expression in CD34(+) cells. Blood. 2000;96:2735.
61. Sparano J.A., Lee S., Henry D.H., Ambinder R.F., Von Roenn J., Tirelli U. Infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide in HIV associated non-Hodgkin's lymphoma: A review of the Einstein, Aviano, and ECOG experience in 182 patients. Abstracts of the 4th International AIDS Malignancy Conference; May 16–18, 2000; Bethesda, MD. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000;23:A11, Abstract S15.
62. Sparano J.A., Wiernik P.H., Hu X. et al. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide plus didanosine and filgrastim in patients with HIV associated non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 1996;14:3026–3035.
63. Spina M., Gabarre E., Vaccher E. et al. Feasibility of the integration of Stanford V chemotherapy regimen with highly active antiretroviral therapy and G-CSF in patients with Hodgkin's disease and HIV infection. 5th International AIDS Malignancy Conference, April 23–25, 2001, Bethesda, MD. Abstract 24.
64. Stanley S.K., McCune J.M., Kaneshima H. et al. Human immunodeficiency virus infection of the human thymus and disruption of the thymic microenvironment in the SCID-hu mouse. J Exp Med. 1993;178:1151.
65. Vianelli N., Catavi L. et al. Recombinant alpha-interferon 2b in the treatment of HIV related thrombocytopenia. AIDS. 1993;7:823–827.
66. Yang O.O., Tran A.C., Kalams S.A., Johnson R.P., Roberts M.R., Walker B.D. Lysis of HIV–1-infected cells and inhibition of viral replication by universal receptor T cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94:11478.
67. Zhang Z.Q., Notermans D.W., Sedgewick G. et al. Kinetics of CD4+ T cell repopulation of lymphoid tissues after treatment of HIV–1 infection. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95:1154.

УДК:616.517:615.322:582.739

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

А.Б. РАХМАТОВ, М.Т. РУСТАМОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз; Ташкентская медицинская академия

ХУЛОСА

ПСОРИАЗ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАР ДАВОСИДА ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАСИНИ ҚЎЛЛАНИЛИШИ

А.Б. Раҳматов, М.Т. Рустамова

30 та псориазнинг ҳар хил шакллари билан оғриган беморларга таркибида глицирризин кислота сақловчи дори воситаси қулланилди, бу эса теридаги симптоматикани (PASI индекси) ва бўғим синдроми (DAS индекси) ни, шу билан бирга иммун ва цитокин (ФНО-α) статус курсаткичларини динамикани ижобий томонга бир мунча яхшиланишиги олиб келди.

Калит сўзлар: псориаз, бўғим синдроми, иммун, цитокин тизим, даволаш.

SUMMARY

USE OF GLYCYRRHIZIC ACID IN THE TREATMENT OF THE PATIENTS WITH PSORIASIS

A.B. Rakhmatov, M.T. Rustamova

The preparation containing glycyrrhizic acid was used in patients wiyh various forms of psoriasis that allowed significant improvement of the skin symptomatic (index PASI) and articular syndrome (index DAS) additionally with positive dynamics of the characteristics of immune and cytokine (TNF-α) status.

Keywords: psoriasis, articular syndrome, immune, cytokine system, treatment.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

А.Б. Рахматов, М.Т. Рустамова

При терапии 30 больных с различными формами псориаза был использован препарат, содержащий глицирризиновую кислоту, что позволило значительно улучшить кожную симптоматику (индекс PASI) и суставной синдром (индекс DAS) наряду с положительной динамикой показателей иммунного и цитокинового (ФНО-α) статуса.

Ключевые слова: псориаз, суставной синдром, иммунная, цитокиновая система, лечение.

История псориаза насчитывает не одну тысячу лет. О его проявлениях знали еще во времена Древней Греции. Гиппократ использовал для обозначения заболевания слово «psora» (от греч. «чешуйка»), откуда и произошел термин «псориаз» (psoriasis — чешуйчатый лишай) [2, 10, 11, 16].

Несмотря на существенные достижения в изучении псориаза, наличие большого арсенала средств и методов лечения, этот дерматоз занимает одно из лидирующих мест среди заболеваний кожи. Псориаз называют «болезнью-космополитом», он широко распространен во всех странах мира, встречается у людей всех национальностей и рас независимо от пола, возраста, а также климатических и социально-экономических условий, причем с генетической детерминацией [5, 6, 8, 17, 19]. В разных странах заболеваемость псориазом колеблется в широких пределах — от 0,1 до 8 % [10, 14, 16]. В последние годы значительно увеличилась заболеваемость тяжелыми формами псориаза, которые приводят к инвалидности пациентов. Самая грозная из них — псориатический артрит (ПА), который рассматривается как хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы серонегативных спондилоартритов, обычно ассоциированное с псориазом [9, 15, 20, 22, 28, 29, 31]. Псориатический артрит развивается у 45–50 % больных псориазом, причем популяционная частота составляет 3–8 % на 100 тыс. человек, распространенность в популяции — 0,05–1,5 % [12, 28, 29].

Современный уровень знаний позволяет определять псориаз как системную болезнь, в патогенезе которой важную роль играют иммунологические нарушения [7, 10, 18, 19]. Иммунопатогенез псориаза и ПА характеризуется хронической Th–1 активацией в результате презентации чужеродной антигенпрезентирующей клетки. Стимулированные Т-лимфоциты активируют моноциты/макрофаги, которые, в свою очередь, продуцируют провоспалительные цитокины, ответственные за развитие и прогрессирование

дерматоза. Именно на торможении Т-клеточной активации основаны современные методы лечения псориаза и псориатического артрита [1, 3, 7, 13, 24].

За последние 10 лет многое изменилось в нашем понимании псориаза, что естественно оказывает существенное влияние на подходы к его терапии. Современные возможности лечения включают четыре направления: системное лечение; наружная терапия; физиотерапевтическое воздействие; использование комбинированных методов. Выбор метода лечения зависит от формы, типа, стадии процесса, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний [1, 4, 7, 9, 23, 31].

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность глицирризиновой кислоты при лечении больных псориазом и ПА с оценкой индексов PASI и DAS, отвечающих за распространенность кожного процесса и активность псориатического артрита, а также определить уровни фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови в процессе проведенной терапии.

Материал и методы исследования. В сыворотке крови больных псориазом определяли методом «сэндвич» — варианта твердофазного иммуноферментного анализа ELISA — концентрацию ФНО-α. Применялись реагенты производства компании «Вектор-Бест» (моноклональные антитела к ФНО-α, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюнгат поликлональных антител к ФНО-α с биотином и калибровочные образцы, содержащие ФНО-α). Следует указать, что ФНО-α является провоспалительным цитокином, медиатором межклеточных взаимодействий и рассматривается как один из ключевых цитокинов в патогенезе псориаза. У больных псориазом уровень ФНО-α составлял 18,4 ± 0,33 пг/мл, с наличием суставного синдрома — 26,5 ± 0,36 пг/мл при 4,6 ± 0,13 пг/мл в контроле. Следовательно, у больных с различными формами псориаза установлено усиление синтеза ФНО-α, что служит дополнительным подтверждением важной его роли в иммунопатогенезе псориаза. Указанный цитокиновый каскад при псориазе не только инициирует воспаление, но и является самоподдерживающим процессом, замыкающим порочный круг, так как именно этот цитокин поддерживает воспалительный процесс на системном уровне [3, 7, 24].

Тяжесть псориатического процесса оценивалась на основании индекса PASI (Psoriatic Area and Severity Index — индекс охвата и тяжести псориаза) с учетом степени выраженности основных клинических проявлений и площади патологического процесса. Подсчет проводился по формуле Fredriksson-Petersson [21]:

$$PASI = 0{,}1(Eh + Ih + Dh)Ah + 0{,}2(Eu + Iu + Du)Au + 0{,}3(Et + It + Dt)At + 0{,}4(Ei + Ii + Di)Ai.$$

Тело человека условно делилось на области: h — голова и шея; t — туловище; u — верхние конечности; *i* — нижние конечности. E — эритема; D — десквамация; I — инфильтрация. Площадь поражения кожи (A) определяли в баллах: 0 — поражение отсуствует; 1 — менее 10 %; 2 — от 10 до 30 %; 3 — от 30 до 50 %; 4 — от 50 до 70 %; 5 — от 70 до 90 %; 6 — от 90 до 100 %. Оценка снижения индекса PASI на фоне лечения от исходного оценивалось так: на 25 % — без эффекта, от 25 до 49 % — незначительное улучшение, от 50 до 74 % — улучшение, более 75 % — значительное улучшение.

Ответ на терапию у больных псориатическим артритом оценивали по динамике индекса активности заболевания DAS (Disease Activity Score) согласно Европейским критериям эффективности терапии [Kavanaugh] по формуле:

$$DAS = 0{,}54 \times (ИР) + 0{,}065 \times (ЧПС) + 0{,}330 \times \ln(СОЭ) + 0{,}0072 \times (ОЗП),$$

где ИР — индекс Ричи; ЧПС — число припухших суставов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ОЗП — общая оценка активности ПА у больных по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Пороговые значения DAS для определения активности ПА: высокая активность — > 3,7; умеренная — > 2,4 ≤ 3,7; слабая — ≤ 2,4. Снижение показателя DAS на фоне лечения > 1,2 расценивается как хороший терапевтический эффект, снижение < 1,2 — как удовлетворительный, при снижении < 0,6 — без эффекта.

Результаты исследования. Под нашим наблюдением находились 50 больных псориазом и псориатическим артритом. Основную группу составили 30 пациентов в возрасте от 30 до 55 лет и давностью заболевания от 2 до 10 лет. У 19 из 30 больных диагностирован вульгарный псориаз, у 8 — экссудативный, у 3 — псориатическая эритродермия. У всех пациентов отмечались признаки поражения суставов (ПА). Средняя продолжительность ПА составляла 6,2 ± 0,55 лет. У 11 больных отмечался асимметричный полиартрит, у 10 — поражение межфаланговых суставов кистей и стоп, у 9 — олигоартрит. У половины больных наблюдалась высокая активность ПА по величине DAS, у 30 % — умеренная степень и у 20 % — низкая активность. Средняя активность ПА по индексу DAS составляла 3,35. 50 % пациентов отмечали по одному обострению в год, остальные 50 % указали на 3–4 обострения в течение года. Средняя продолжительность ремиссии составляла 3,8 ± 0,95 месяца.

Самыми частыми триггерными факторами возникновения рецидивов псориаза определены психоэмоциональное перенапряжение (30 %) и наличие очагов хронической инфекции (20 %). В 20 % случаев псориаз носил семейный характер. У 9 больных была гормонозависимая форма за-

болевания (неоднократно получали системные кортикостероидные препараты), 3 пациентов в анамнезе получали цитостатические средства (метотрексат).

Лечение «Стронгер Нео-Минофагеном» проводилось комплексно с использованием антигистаминных, десенсибилизирующих, седативных препаратов, средств, улучшающих функцию пищеварительного тракта, топических кортикостероидов.

Контрольную группу составили 20 больных со сходными клиническими характеристиками. Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести кожного и суставного процесса. Лечение проводилось согласно существующим Стандартам диагностики и лечения кожных и венерических заболеваний.

Препарат «Стронгер Нео-Минофаген» вводился ежедневно по 20 мл с разведением на 200,0 мл физиологического раствора. На курс лечения применяли 20 внутривенных вливаний [25, 26, 27, 30].

В результате проведенной терапии с применением препарата «Стронгер Нео-Минофаген» положительный эффект различной степени выраженности был получен у всех исследуемых больных. Переносимость процедуры была хорошей, серьезных побочных эффектов и осложнений констатировано не было.

Уже спустя 5–7 дней после начала терапии большинство больных отметили положительный результат: практически полностью исчезли субъективные ощущения, уменьшились шелушение и гиперемия в очагах, исчезло чувство стянутости кожных покровов. Через 20 дней терапии в клинической картине большинства больных отмечалось значительное уменьшение гиперемии и инфильтрации в очагах.

Таким образом, в результате проведенного лечения у больных основной группы положительный терапевтический эффект был достигнут в 90 % случаев, в контрольной группе — лишь в 65 %.

Следует указать, что на фоне приема препарата «Стронгер Нео-Минофаген» наблюдалась выраженная положительная динамика со стороны суставного синдрома. Почти у 90 % пациентов уменьшалась утренняя скованность и интенсивность артралгий. Показатель DAS снизился в среднем с 3,35 до 2,07 баллов, что соответствовало переходу псориатического артрита из стадии умеренной активности в слабую. У больных контрольной группы эффект от проводимой терапии был выражен заметно слабее: положительная клиническая динамика в виде уменьшения болей в пораженных суставах, утренней скованности отмечалась только у 40 % больных ($p < 0,05$). Индекс DAS в процессе лечения у этих больных снизился с 3,24 до 2,88 баллов ($p > 0,05$). Проведенный анализ эффективности терапии по показателям DAS до и после лечения в изученных группах показал, что в основной группе был получен хороший терапевтический эффект (снижение DAS > 1,2), в группе контроля — недостаточный (снижение DAS < 0,4) при $p > 0,05$.

При иммунологическом обследовании больных псориазом, ассоциированном с ПА, было установлено, что при сравнительном анализе экспрессии кластеров дифференцировки Т-лимфоцитов у больных псориазом и здоровых лиц не было выявлено достоверных изменений со стороны экспрессии изучаемых маркеров. Поэтому с целью уточнения механизмов межклеточного взаимодействия у больных псориазом, а также изучения воздействия глицирризиновой кислоты на эти процессы был проведен регрессионный и корреляционный анализ зависимости Т-и В-клеточных популяций и активационных антигенов.

Согласно результатам статистического, регрессионного и корреляционного анализов состояния иммунной системы больных псориазом большинство больных (более 60 %) характеризуются повышенной активностью Т-клеточной популяции (СД3) преимущественно за счет хелперной субпопуляции (СД4), усилением цитолитической функции NK-клеток (СД16) и относительной недостаточностью супрессорной субпопуляции (СД8). Повышение активности Т-клеточной иммунной системы обусловлено усилением пролиферативных процессов.

Высокая степень корреляционной зависимости HLA-DR с СД16-клетками указывает на присутствие этого антигена на киллерных Т-лимфоцитах, что свидетельствует о реализации цитолитической функции аутологичных натуральных киллеров через систему гистосовместимости (HLA). Данное наблюдение позволяет предположить о выраженных нарушениях механизмов иммунотолерантности у больных псориазом.

Кроме того, присутствие антигена HLA-DR на В-лимфоцитах указывает также и на повышенную активность гуморального иммунного ответа у больных псориазом. Статистически достоверная корреляционная зависимость киллерных Т-лимфоцитов (СД16) и В-клеточных маркеров при этом свидетельствовала о взаимосвязи активации цитолитической функции Т-лимфоцитов с параллельным усилением активности гуморального звена иммунитета.

Выявленный дефицит СД25 и отсутствие корреляции СД4 указывают на то, что в периферической крови больных псориазом присутствуют преимущественно хелперные клетки типа Th1. Возможно, дефицит Th1 лимфоцитов в периферической крови обусловлен миграцией их в участки пораженной кожи, где они секретируют провоспалительные цитокины (ФНО-α, IL–2, INF-γ и др.), модулируя аутоиммунное воспаление [3, 7, 19, 24].

Изученные показатели ФНО-α у больных с различными формами псориаза в процессе использования глицирризиновой кислоты выявили положительную динамику, более выраженную у пациентов с обычной (18,4±0,33 пг/мл и 6,8±0,55 пг/мл при p<0,001), нежели с артропатической (26,3±0,36 пг/мл и 18,9±1,15 пг/мл при p<0,05) формами дерматоза.

Таким образом, выявленные иммунные нарушения у больных псориазом свидетельствуют о выраженных изменениях механизмов клеточной кооперации и системы иммунной толерантности. Это послужило основанием для применения селективного воздействия на иммунокомпетентные клетки крови глицирризиновой кислотой с целью нормализации иммунного гомеостаза и противовоспалительного эффекта.

При обследовании пациентов основной группы после лечения глицирризиновой кислотой при статистическом анализе данных было выявлено, что существенных изменений со стороны экспрессии изучаемых маркеров не наблюдалось. В связи с этим был проведен регрессионный и корреляционный анализ зависимости основных Т-клеточных популяций между собой с целью выявления изменений со стороны межклеточного взаимодействия в результате применения глицирризиновой кислоты. В ходе проведенного исследования удалось определить основные механизмы воздействия глицирризиновой кислоты на иммунопатологические основы псориатического процесса. Установлено, что под влиянием глицирризиновой кислоты происходят изменения в Т-клеточном гомеостазе, характеризующиеся снижением активности пролиферативных процессов в системе Т-клеточного иммунитета, коррекция нарушений межклеточного взаимодействия, которая выражается в усилении активности иммунорегуляторной функции Т-хелперных лимфоцитов, восстановлении супрессорной и угнетении цитолитической активности Т-лимфоцитов.

При этом снижение цитотоксического действия NK-клеток обусловлено не только уменьшением их количественного состава, но и модификацией антигенной структуры киллерных Т-лимфоцитов, выражающейся в отсутствии коэкспрессии на их мембране антигена гистосовместимости (HLA-DR), через который реализуется цитостатический эффект. Кроме того, глицирризиновая кислота способствует снижению активности HLA-DR антигена у больных с высокой его экспрессией. Таким образом, под воздействием глицирризиновой кислоты происходит модуляция экспрессии антигенов, определяющих надзор над тканевой совместимостью с повышением функции естественной иммунотолерантности.

Под воздействием глицирризиновой кислоты происходят изменения со стороны экспрессии В-клеточных маркеров, направленные на выранивание выявленного дисбаланса со стороны СД20 и снижение экспрессии СД38. Несмотря на сохраняющуюся активность гуморального звена иммунной системы, о чем свидетельствовало присутствие антигена главного комплекса гистосовместимости HLA-DR на В-лимфоцитах, патологическое влияние со стороны гуморального иммунного ответа значительно снижается. Полученные данные свидетельствуют не только о предотвращении индукции, но и снижении активности гуморального иммунного ответа под воздействием глицирризиновой кислоты.

Таким образом, можно утверждать, что в основе иммунотропного действия глицирризиновой кислоты лежат процессы, направленные на восстановление нарушенных механизмов межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток, иммунорегуляции и функционального состояния иммунореактивности с повышением механизмов естественной иммунотолерантности. Использование глицирризиновой кислоты имеет многолетний опыт у больных псориазом и зарекомендовало себя как высокоэффективное даже у пациентов, получавших ранее кортикостероидную и цитостатическую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров В.В. Современные методы терапии больных псориазом // Consilium medicum. 2002. №4. С. 5–10.
2. Довжанский С. И., Утц Р. С. Псориаз или псориатическая болезнь. — Саратов. 1992. 176 с.
3. Донцова Е.В. Особенности цитокиновой системы у больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013. №6. С. 60–63.
4. Кириенко В.А., Макурина Г.И., Якименко Е.С. Нарушение физиологических маркеров психоэмоционального напряжения и их коррекция с использованием температурно-миографического тренинга в комплексной терапии псориатической болезни у больных с избыточной массой тела и артериальной гипертензией // Украинский журнал дерматологии венерологии и косметологии. 2015. №1. С. 24–31.
5. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. /Под ред. Ю.К. Скрипкина. — М.: «Медицина». 2005.
6. Кожные и венерические болезни. Справочник. Под ред. О.Л. Иванова. — М.: «Медицина». 2006.

7. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Зильберберг Н.В. Выбор метода лечения больных с различными формами псориаза с использованием иммунодепрессивных средств // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2011. № 5. С. 16–23.
8. Молочков В.А., Бадокин В.В. Псориаз и псориатический артрит. — Москва. 2007.
9. Молочков В.А., Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В., Якубовская Е.С. Эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии при псориазе и псориатическом артрите // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013. № 4. С. 57–64.
10. Мордовцев В.Н., Мушет Г.В., Альбанова В.И. Псориаз: патогенез, клиника, лечение. — Кишинев: «Штиинца». 1991. 186 с.
11. Мордовцев В.Н. Псориаз. В сб. «Кожные и венерические болезни». Руководство для врачей. — М.: «Медицина». 1999. Т. 2. С. 116–156.
12. Мордовцев В.Н., Алиева П.М., Сергеев А.С. Заболевания кожи с наследственным предрасположением. — Махачкала. 2002. 267 с.
13. Олисова О.Ю., Ткаченко С.Б., Кескин Г.М. Современные методы лечения псориаза // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013. № 5. С. 3–7.
14. Повханич-Грицяк Т.М. Влияние генетического полиморфизма на течение псориаза // Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. 2015. № 1. С. 33–38.
15. Ревматология. Клинические рекомендации. / Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. — М.: «ГЕОТАР-Медиа». 2010. 752 с.
16. Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. Дерматология. — Москва. 1999.
17. Шарапова Г.Я., Короткий Н.Г., Молоденков М.Н. Псориаз. — М.: «Медицина». 1989. 223 с.
18. Шарова А.А. Роль системы гормон роста — инсулиноподобные факторы роста в физиологии кожи и патогенезе псориаза // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2011. № 3. С. 38–42.
19. Шилов В.Н. Псориаз. Решение проблемы. — Москва. 2001. 303 с.
20. De Misa R.F., Azana J.M., Harto A. Psoriatic arthritis: one year of treatment with extracorporeal photochimiotherapy // J. Amer. Acad. Dermatol. 1994. Vol. 30. P. 1037–1038.
21. Kavanaugh A., Cassel S. Disease Activity Score (европейские критерии эффективности терапии). // Curr. Rheumatol. Rep. 2005. Vol. 7. P. 195–200.
22. Gladman D., Antoni C., Mease P., Clegg D., Nach P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome // Ann. Rheum. Dis. 2005. Vol. 64. P. 123–129.
23. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // Lancet. 2007. Vol. 370. P. 71–77.
24. Yang H., Wang H., Czura C.J., Tracey K.J. The cytokine activity of HMGBI // J. Leukoc. Biol. 2005. Vol. 78. P. 1–8.
25. Iino Sh., Tango T., Matsushima T., Toda G. Therapeutic effects of Stronger Neo-minophagen at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis // Hepatology Res. 2001. Vol. 19. P. 31–40.
26. Manns M.P., Wedemeyer H., Singer A., Dienes H.P. Glycyrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks // J. Viral Hepatitis. 2012. Vol. 19. P. 537–546.
27. Miyake K., Tango T., Ota Y., Mitamura K. Efficacy of Stronger Neo-Minophagen compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis // J. Gastroenterol and Hepatology. 2002. Vol. 17. P. 1198–1204.
28. Moll J.M.H., Wright V. Psoriatic arthritis // Semin Arthritis Rheum. 1973. Vol. 3. P. 55–78.
29. Ritchlin C. Pathogenesis of psoriatic arthritis // Curr. Opin. Rheum. 2005. Vol. 17. P. 406–412.
30. Shin Y.W., Bae E.A., Lee S.H., Kim J.A. In vitro and in vivo antiallergic effects of glycyrrhiza glabra and its components // Planta Med. 2007. Vol. 73. P. 257–261.
31. SullivanWhalen M., Gilleaudedu P. Psoriasis: hope for the future // Nurs. Clin. North. Amer. 2007. Vol. 42. P. 467–484.

УДК: 616.972: 616.155.3–077–57.083.3

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ В ИФА У БОЛЬНЫХ С СЕРОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ПРИ СИФИЛИСЕ

К.А. ЮЛДАШЕВ, Н.К. АЛИМУХАМЕДОВА, Ю.А. КУРБАНОВА, Ю.Н. ИСМАТОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

ЗАХМДА СЕРОРЕЗИСТЕНТЛИК ҲОЛАТ КУЗАТИЛГАН БЕМОРЛАР ҚОНИДА АНТИГЕН БОҒЛОВЧИ ЛИМФОЦИТЛАРНИ ИММУНОФЕРМЕНТ АНАЛИЗ (ИФА) ДАГИ ДИАГНОСТИК АҲАМИЯТИ

К.А. Юлдашев, Н.К. Алимухамедова, Ю.А. Курбанова, Ю.Н. Исматова

Ушбу мақолада захмда серорезистентлик ҳолат кузатилган 125 нафар беморлар қонидаги даволашдан олдин ва ундан сўнг ИФА да антиген сақловчи хужайралрни кўрсаткичларини ўзгариши аниқланган. Даволаш уч гуруҳ беморларда, яьни билвосита лимфотроп усулда (ЛБУ) (31 нафар), инфузион (59 нафар) усулда ва пенициллин билан (35 нафар) ўтказилганлардан ИФА да антиген сақловчи хужайраларни кўрсаткичларини аниқланиш даражаси ўрганилган, бу кўрсаткичлар даволашгача юқори бўлган, даволашдан сўнг пасайган.

Калит сўзлар: захм, серорезистентлик ҳолат, ИФА таҳлили, антиген сақловчи хужайраларни кўрсаткичлари, билвосита лимфотроп усул (ЛБУ), пенициллин билан даволаш, инфузион терапия.

SUMMARY

DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINATION OF LYMPHOCYTE ANTIGEN-ELISA IN PATIENTS WITH SERORESISTENT SYPHILIS

K.A. Yuldashev, Y.A. Alimuchamedova, N.K. Kurbanova, Y.N. Ismatova

This article reports the results of the sensitivity of the antigen-binding lymphocytes in ELISA in the blood of 125patients with seroresistent syphilis before and after additional treatment. Treatment is not carried out directly by lymph tropic (31 people), infusion (59people) and treatment by penicillin to 120 mln units (35 people) In the end it contained of antigen-binding lymphocytes levels in ELISA (enzyme immunoassay) to treatment was higher than in patients after treatment.

Keywords: syphilis, serorezistent, ELISA (enzyme immunoassay), treatment out directly by lymph tropic, infusion treatment, treatment by penicillin, treatment.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ В ИФА У БОЛЬНЫХ С СЕРОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ПРИ СИФИЛИСЕ

К.А. Юлдашев, Н.К. Алимухамедова, Ю.А. Курбанова, Ю.Н. Исматова

В статье приведены результаты определения чувствительности антигенсвязывающих лимфоцитов в иммуноферментном анализе крови у 125 больных с серорезистентностью при сифилисе до и после дополнительного лечения. Лечение проведено непрямым лимфотропным методом, инфузионно пенициллином до 120 млн ЕД.

Ключевые слова: серорезистентность, сифилис, метод ИФА, непрямой лимфотропный метод (НЛТ), инфузионная терапия, лечение пенициллином.

Совершенствование эффективности диагностики сифилиса по-прежнему является одной из важнейших проблем венерологии [1, 3]. В лабораторной диагностике используют комплекс серологических реакций (КСР), включающий отборочную реакцию микропреципитации (МР) с кардиолипиновым антигеном и стандартные серологические реакции — реакцию связывания комплемента (РСК) с кардиолипиновым и трепонемным антигенами. Кроме того, ставят специфические реакции: иммунофлуоресценции (РИФ) и ее модификации (РИФ-абс, РИФ-200), реакцию иммобилизации бледных трепонем (РИБТ), иммуноферментный анализ (ИФА). При этом не все вышеуказанные тесты равнозначны по чувствительности и специфичности из-за разных причин: использование неспецифического кардиолипинового антигена, наличие в исследуемом материале антител к общим антигенам спирохет, перекрестные реакции при других заболеваниях и определенных физиологических состояниях организма [2]. Поэтому в зоне внимания исследователей постоянно находятся проблемы совершенствования существующих и разработки новых методов диагностики сифилиса с целью расширения арсенала диагностикумов и повышения их качества.

В связи с ограниченными возможностями серологических тестов для оперативной оценки результатов лечения после проведения специфической терапии остается актуальным поиск дополнительных объективных критериев, в качестве которых могут быть использованы иммунологические параметры. В частности, регистрация антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) в крови больных служит чувствительным индикатором развития сифилиса, хеликобактериоза, гонореи, гнойно-воспалительных заболеваний, урогенитального хламидиоза и др. [2, 4]. Использование АСЛ в ИФА при разных формах сифилиса (первичный серонегативный, первичный серопозитивный, вторичный свежий, вторичный рецидивный, скрытый ранний) ранее был изучен Гариб Н.Ф, Гариб Ф.Ю., Гурарий Н.О. (1999).

Цель исследования. Оценить диагностическую значимость использования АСЛ в ИФА у больных с серорезистентностью при сифилисе до и после специфического дополнительного лечения.

Материал и методы исследования. Исследованы сыворотки крови 125 больных (70 мужчин, 55 женщин) с серорезистентностью при сифилисе, у которых после лечения серологические реакции остались положительными. Возраст обследованных колебался от 19 до 74 лет. Основную возрастную группу составили: в возрасте до 20 лет — 1 больной, 21–30 лет — 27, от 31 до 40 лет — 40, от 41 до 50 лет — 18, от 51 до 60 лет — 25, более 60 лет — 14 больных.

Для выполнения анализа ИФА-АСЛ использовали гепаринизированную кровь обследуемых в объеме 1–2 мл, которую разводили в 3 раза культуральной средой и наслаивали на градиент фиколлурографина. Образовавшееся облако лимфоцитов собирали и переносили в другую пробирку, далее отмывали центрифугированием. Полученную взвесь лимфоцитов в количестве 100 мкл добавляли в лунки планшета с иммобилизированным рекомбинантным белком Treponema pallidum ИФА тест-системы (ИФА-АНТИ-LUIS, НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород). Далее проводили ИФА по инструкции. С помощью спектрофотометра «Multiskan» оценивали оптическую плотность раствора в лунках. Параллельно у этих же больных были определены в сыворотке крови специфические IgG в этой же ИФА тест-системе.

Результаты исследования. В зависимости от назначенного лечения все пациенты были разделены на 3 группы. Первая группа — 31 (25%) пациент получали цефтриаксон по 1,0 г ежедневно в течение 14 дней в суммарной дозе 14,0 г. Препарат был введен непрямым лимфотропным методом (НЛТ).

Вторая группа — 59 пациентов (47,2%) получали инфузионное лечение антибиотиком в течении 10 дней.

Третья группа — 35 (28%) больных получали пенициллинотерапию в суммарной дозе 120 млн ЕД.

У всех больных с серорезистентностью при сифилисе до проведения дополнительного лечения в крови наблюдалась позитивность серологических реакций: в RW с трепонемным антигеном 50%, с кардиолипиновым антигеном — 41,0%, в микрореакции — 84,6%, в РИБТ — 100%, в РИФ–200 — 100%, в РИФ-abs — 100%.

После проведенного дополнительного лечения позитивность серологических реакций наблюдалась: в RW с трепонемным антигеном до 25,0%, с кардиолипиновым антигеном — 22,0%, в микрореакции — 52,0%, в РИБТ — 100%, в РИФ–200 — 100%, в РИФ-abs — 100%.

При исследовании специфических IgG в сыворотки крови больных с помощью ИФА отмечалось повышенное их содержание до проведенного лечения у больных всех трех групп, что в среднем составило 1,314±0,102 оп. ед.; процент положительных проб составил 100% по сравнению с группой контроля — 0,247±0,09 оп. ед. После проведенного дополнительного лечения у пациентов 1-й группы уровень специфических IgG составил 1,156±0,111 оп. ед., процент положительных проб — 87%; у пациентов 2-й группы — 0,998±0,214 оп. ед, процент положительных проб — 75%, в 3-й группе — 1,297±0,163 оп. ед., процент положительных проб — 98%.

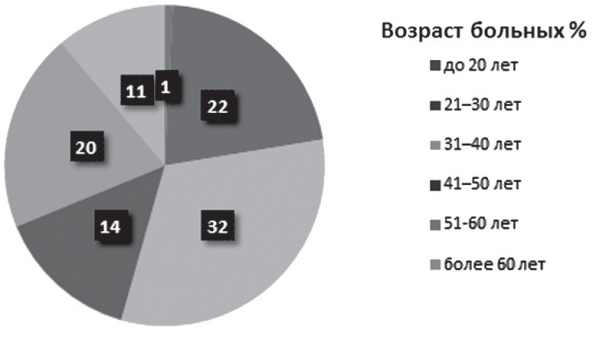


Диаграмма 1

Результаты определения АСЛ в ИФА у больных с серорезистентностью при сифилисе до проведенного дополнительного лечения показали повышенное их содержание, в среднем составив 0,968±0,74 оп. ед, по сравнению с группой контроля — 0,125±0,062 оп. ед. После проведенного лечения картина была такой: в 1-й группе — 0,696±0,209 оп. ед, процент положительных проб — 72%, во 2-й группе — 0,590±0,312 оп. ед., процент положительных проб — 61%; в 3-й группе — 0,764±0,278 оп. ед, процент положительных проб — 79%.

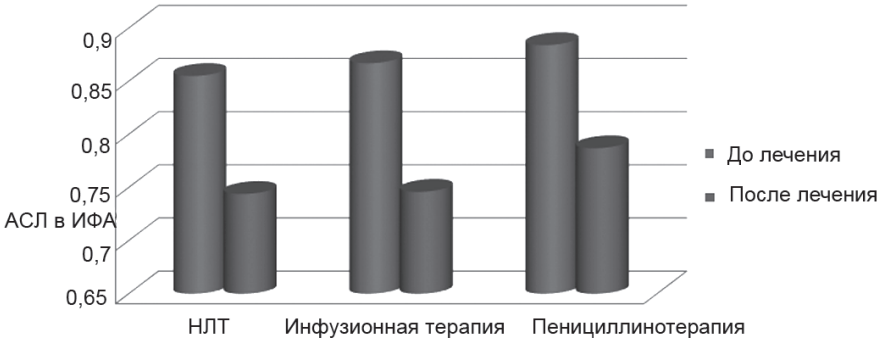


Диаграмма 2

Из полученных выше результатов исследования видно, что у пациентов 2-й группы, которые получали инфузионную терапию антибиотиком, отмечалось достоверное снижение как специфических IgG в сыворотки крови, так и АСЛ с помощью ИФА по сравнению с 1-й и 3-й группами. В то же время при определении специфических IgG в сыворотке крови после проведенного дополнительного лечения отмечалась длительная их циркуляция, что связано с относительно длительным периодом полураспада IgG, и процент положительных проб составил 75 %.

При определении динамики антигенсвязывающей способности лимфоцитов в ИФА, при отмене антигенного возбудителя, количество антигенсвязывающих клеток резко снизилось в результате апаптоза, процент положительных проб составил 61 %.

Следовательно, при оценке эффективности проведенного дополнительного специфического лечения у больных с серорезистентностью при сифилисе определение АСЛ более предпочтительно по сравнению с регистрацией антител в ИФА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Битимбаева М.М. Автореф. канд. дис. — Алмата. 1999. 18 с.
2. Исроилов Х.Т., Абидова З.М., Извекова О.В. Иммунная система и интерфероно-цитокиновый статус у больных рецидивирующим генитальным герпесом // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Материалы VI съезда. 2012. С. 159.
3. Прохаренко В.И. Сифилис — М.: «Медицина». 2000. С. 89.
4. Юлдашев К.А., Халидова Х.Р., Алимухамедова Ю.Э., Турсунов С. С., Курбанова Н.К. Иммуноферментный анализ в диагностике серорезистентности при сифилисе // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Материалы VI съезда. 2012. С. 187–188.

УДК: 616.516.5–092

ОСОБЕННОСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, ОСЛОЖНЕННОГО ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, И ОПТИМИЗАЦИЯ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

М.Г. ГУРБАНОВА, К.И. РАЗНАТОВСКИЙ

Научно-исследовательский институт медицинской микологии им. П.Н. Кашкина; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Санкт-Петербург; кафедра кожных и венерических болезней Туркменского государственного медицинского университета

ХУЛОСА

ЗАМБУРУҒЛИ ИНФЕКЦИЯ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ ВА УНИ ДАВОЛАШНИ МУВОФИҚЛАШТИРИШ

М.Г. Гурбанова, К.И. Разнатовский

Ушбу мақолада атопик дерматитнинг кечишида замбуруғли инфекциянинг таъсирини текшириш натижалари ёритилган.150 та атопик дерматит билан хасталанган беморлар текширилди. Атопик дерматит билан хасталанган замбуруғли инфекция билан асоратланган ва замбуруғли инфекция билан асоратланмаган беморлар гуруҳлари ўртасида атопик дерматитнинг клиник кечиши ва лаборатор текшириш ишлари маълумотлари ёрдамида статистик муҳим аҳамиятга эга бўлган фарқлари аниқланган. Замбуруғли инфекция билан асоратланган атопик дерматитни даволашда комбинацияланган антифунгал ташқи даво усули самарадорлиги ҳақида маълумотлар келтирилган.

Калит сўзлар: атопик дерматит, замбуруғли инфекция, SCORAD шкаласи.

SUMMARY

PECULIARIRIES OF ATOPIC DERMATITIS COMPLICATED BY FUNGAL INFECTIONS AND OPTIMIZATION OF ITS TREATMENT

M.G. Gurbanova, K.I. Raznatovskij

Results of research of fungal infections influence on the course of atopic dermatitis (AD) have been presented in this article. Examined 150 patients with AD. Established statistically significant differences in data of laboratory investigations andclinical course in groups of patients AD with fungal infection and the patients AD without fungal infection. The results of effectiveness of combination topical antifungal therapy at atopic dermatitis with fungal infectionhave been presented.

Keywords: atopic dermatitis, fungal infection, SCORAD score.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, ОСЛОЖНЕННОГО ГРИБКОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, И ОПТИМИЗАЦИЯ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

М.Г. Гурбанова, К.И. Разнатовский

В статье представлены результаты исследования влияния грибковой инфекции (ГИ) на течение атопического дерматита (АД). Обследовано 150 больных АД. Установлены статистически значимые различия в данных лабораторных исследований и клинического течения АД в группах у больных АД с ГИ и у больных АД без ГИ. Приведены данные эффективности наружных методов комбинированной антифунгальной терапии при АД, осложненном ГИ.

Ключевые слова: атопический дерматит, грибковая инфекция, шкала SCORAD.

Атопический дерматит (АД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, развитие которого связано с комплексным процессом, включающим взаимодействие генетических факторов, факторов окружающей среды, дефектов барьерной функции кожи и иммунологического ответа [2, 14, 23].

Основными звеньями патогенеза считаются генетическая предрасположенность, нарушение барьерной функции кожи, нейровегетативные и нейроэндокринные расстройства [3, 6, 9], нарушения обмена веществ, сенсибилизация к продуктам питания и аллергенам окружающей среды, а также бактериальная и микогенная сенсибилизация [27, 28, 29]

Рост распространенности и тяжести атопических заболеваний на протяжении последних десятилетий обусловлен снижением контаминации

организма представителями нормальной микрофлоры в раннем детском возрасте, что может привести к изменению баланса Тх–1/Тх–2 и/или нарушению Т-регуляторного звена клеточного иммунного ответа [8, 11, 17]. Наличие изменений врожденного и приобретенного иммунного ответа у пациентов с АД приводит к повышенной чувствительности к бактериальной, грибковой и вирусной инфекции [20, 25]. В то же время, некоторые участники нормальной микрофлоры кожи, например, дрожжевые грибы перхоти *Malazessia spp*., могут быть источниками аллергенов и причиной обострения и/или осложнений болезни.

На сегодняшний день грибковая и бактериальная инфекции рассматриваются как одно из постоянно присутствующих звеньев патогенеза АД [13, 19, 26]. Это связано с тем, что повреждение кожных барьеров у больных АД является фактором проникновения микроорганизмов, получающих прямой доступ к иммунной системе и активирующих тучные клетки, базофилы, клетки Лангерганса и другие иммунокомпетентные клетки [15, 16, 18]. Инфекционные агенты необходимо рассматривать не как дополнительные, а как очень важные факторы поддержания аллергического воспаления кожи за счет определенных свойств отдельных микроорганизмов выступать в качестве сенсибилизирующих факторов и, так называемых, суперантигенов. Все эти исследования определяют необходимость при появлении симптомов АД, а также при его обострении или упорном рецидивирующем течении, даже при отсутствии явных симптомов вторичного инфицирования, всегда предполагать высокую вероятность присутствия в очаге поражения грибковой инфекции, что необходимо дополнительно диагностировать с помощью микологических исследований и учитывать при выборе применяемого наружного средства [21, 22, 24].

Из всего вышеизложенного следует, что несмотря на последние достижения в изучении этиологии и патогенеза АД, ясного представления о влиянии грибковой инфекции, а также сопутствующей внутренней патологии на течение этого заболевания нет.

Цель исследования. Изучить этиологические и патогенетические особенности развития грибковой инфекции у больных атопическим дерматитом и оптимизировать его лечение.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 150 больных с ранее установленным диагнозом АД. Критериями включения считали: мужчин и женщин в возрасте старше 18 лет; подтвержденный диагноз АД с давностью установления не менее 6 месяцев; информированное согласие пациента. Критериями исключения стали: возраст моложе 18 лет; беременные и кормящие женщины, а также женщины, не использующие эффективных методов контрацепции; алкогольная и наркотическая зависимость; участие в других клинических испытаниях; применение системных глюкокортикостероидов менее чем за 6 месяцев до исследования, топических глюкокортикостероидов менее чем за месяц до исследования. Из 150 больных АД 90 человек были женщины, что составило 60 % всех пациентов и 60 мужчин — 40 % всех больных. Возраст пациентов варьировал от 18 до 73 лет, в среднем — 32,1 ± 13,1 лет.

Обследование больных АД включало сбор анамнеза заболевания, клинические, микологические, инструментальные, лабораторные методы исследования и статистическую обработку результатов. У всех больных АД выявлялись сопутствующие заболевания. Для осуществления полного обследования и выявления сопутствующих заболеваний у больных АД привлекались врачи смежных специальностей.

Для оценки тяжести течения АД и определения эффективности проводимого лечения использовалась шкала SCORAD (scoringatopicdermatitis). Тяжесть течения АД по SCORAD оценивалась в баллах. Степень тяжести процесса учитывали по сумме баллов, полученных при расчете по формуле [7].

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTIC Afor Windows (версия 5.5). Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$, минимальная достоверность различий составляла 95 % [4, 10].

Результаты исследования. Одной из задач настоящего исследования было изучение распространенности грибковой инфекции у больных АД. При проведении микологических исследований грибковая инфекция была диагностирована у 99, что составило 66 % всех больных АД. У 51 больного грибковая инфекция была не обнаружена — 34 % от числа всех больных. При статистическом анализе группы больных не отличались по полу и возрасту.

Грибы рода *Malassezia spp*. были выделены у 65 больных (66 %), *Candida spp.* — у 30 больных (30 %), *Trichophyton rubrum* — у 1 больного (1 %), *Rhodotorula mucilaginosa* — у 3 больных (3 %).

Было установлено, что развитие грибковой инфекции у больных АД коррелирует с тяжестью течения дерматоза ($r = 0,83$) и распространенностью поражений на коже ($r = 0,73$).

При анализе сопутствующих заболеваний было установлено, что у больных АД, осложненным грибковой инфекцией, сопутствующая патология встречалась чаще и в более тяжелой форме, чем у больных без грибковой инфекции (табл. 1).

Таблица 1

Структура сопутствующих заболеваний у сравниваемых групп, *n* = 150

Показатели	Больные АД с грибковой инфекцией, *n* = 99		Больные АД без грибковой инфекции, *n* = 51	
	абс	%	абс	%
Желудочно-кишечный тракт	91*	91,9*	39*	76,4*
ЛОР органы	44	44,4	19	37,2
Дыхательная система	21	21,2	11	21,6
Эндокринная система	19	19,1	17	33,3
Патология ЦНС	18	18,1	6	11,8
Кожные заболевания	17	17,1	5	9,8
Мочевыделительная система	16	16,1	8	15,6
Гинекология	16	16,1	8	15,6
Гипертоническая болезнь	13	13,1	5	9,8
Сердечно-сосудистая система	11	11,1	4	7,8
Доброкачественные опухоли различной локализации	10	10,1	3	5,9
Патология зрения	9	9,1	5	9,8
Заболевания позвоночника	8	8,1	5	9,8
Анемия	6	6,0	5	9,8
Вегето-сосудистые нарушения	5*	5,0*	1*	1,9*

**p < 0,05*

При статистическом анализе были выявлены заболевания, которые существенно влияли на течение АД как факторы риска развития грибковой инфекции. Все заболевания, при которых относительный риск был выше единицы (OR>1), были отнесены к факторам риска осложнения грибковой инфекцией (см. рис. 1), со значениями ниже единицы (OR<1) к таким факторам не относились.

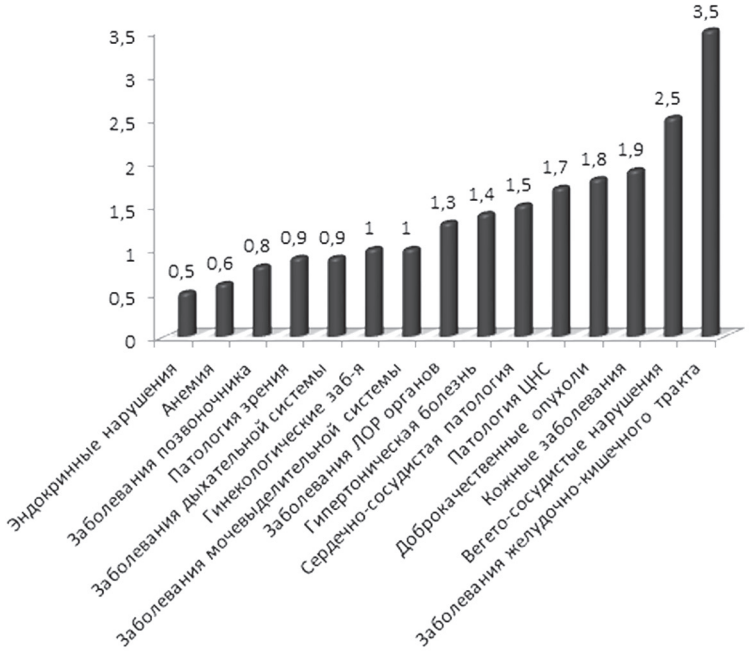


Рис. 1. Относительный риск (OR) развития грибковой инфекции при различных сопутствующих заболеваниях (*n* = 99)

Высокий фактор риска развития грибковой инфекции имели больные АД с патологией желудочно-кишечного тракта (OR = 3,5), вегето-сосудистыми нарушениями (OR = 2,5), с сочетанной кожной патологией (OR = 1,9), с наличием в анамнезе доброкачественных опухолей различной локализации (OR = 1,8), с патологией сердечно-сосудистой (OR = 1,5) и центральной нервной системы (OR = 1,5), больные с артериальной гипертензией (OR = 1,4) и с хроническими воспалительными заболеваниями уха, горла и носа (OR = 1,3).

При статистическом анализе не было выявлено относительного риска развития грибковой инфекции при сопутствующей патологии мочевыделительной системы (OR = 1), гинекологических заболеваниях (OR = 1), заболеваниях дыхательной системы (OR = 0,9), патологии зрения (OR = 0,9), заболеваниях позвоночника (OR = 0,8), анемии (OR = 0,6), при эндокринных нарушениях (OR = 0,5).

У всех больных АД изучались показатели общих и клинических анализов крови, биохимических, гормональных и иммунологических показателей. Особую трудность представляла интерпретация результатов клинического обследования больных, так как трудно было определить, являются ли изменения данных анализов результатом инфицирования процесса грибковой инфекцией или же они связаны с особенностями сопутствующих заболеваний. Сравнительный анализ результатов обследования группы больных АД с грибковой инфекцией (99 человек) проводился с данными обследования больных АД без грибковой инфекции (51 человек).

При рассмотрении результатов общего анализа крови у больных АД с грибковой инфекцией во многих показателях были статистически значимые различия по сравнению с группой больных без грибковой инфекции (табл. 2).

Таблица 2

Показатели клинических анализов крови у больных в сравниваемых группах, *n* = 150

Показатели	Больные АД с грибковой инфекцией, *n* = 99		Больные АД без грибковой инфекции, *n* = 51		
	медиана	25–75 % квартили	медиана	25–75 % квартили	
Гемоглобин, г/л	131,5*	123–149	139*	131–155	0,05
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,4	4,1–4,8	4,5	4,3–4,8	0,39
Тромбоциты, $\times 10^{9}$/л	243	213–298	230	196–276	0,053
Лейкоциты, $\times 10^{9}$/л	6,4*	5,6–7,4	5,8*	5,0–6,7	0,005
Лимфоциты, %	36*	31–41	29*	25–37	0,004
Моноциты, %	4**	3–6	3**	2–4	< 0,001
Базофилы, %	1	0–1	0	0–1	0,08
Эозинофилы, %	7**	4–13	3,5**	2–7	< 0,001
Сегментоядерные, %	57	53–63	56	49–60	0,09
Палочкоядерные, %	1	0–2	1	0–2	0,63
СОЭ	7*	5–12	5*	4–10	0,01

** p < 0,05; **p < 0,001.*

Медиана значений всех этих показателей, кроме эозинофилии, была в пределах нормальных значений, и поэтому мы можем говорить только о тенденциях повышения значения этих показателей в группе больных АД с грибковой инфекцией. В показателях общего анализа крови предиктором развития грибковой инфекции у больных АД можно назвать эозинофилию выше 7 %. Показатели эозинофилов в группе больных с грибковой инфекцией варьировали от 1 до 32 %, в среднем — 8,8 ± 0,7 %. В группе больных без грибковой инфекции значения эозинофилов были от 0 до 17, среднее значение составило 4,9 ± 0,6 %.

При исследовании биохимических анализов крови в группе больных с грибковой инфекцией были установлены более высокие уровни глюкозы крови, билирубина, АЛТ, АСТ, креатинина, триглицеридов по сравнению с группой без грибов (табл. 3). Во всех этих показателях различия в исследуемых группах были статистически значимыми. Но следует отметить, что значения всех различающихся показателей были в пределах нормы и в этом случае мы можем говорить только о тенденциях повышения этих показателей при АД, осложненном грибковой инфекцией. Предикторы развития грибковой инфекции в биохимических показателях крови у больных АД выявлены не были.

Таблица 3

Значения показателей биохимических анализов крови в сравниваемых группах, *n* = 150

Показатели	Больные АД с грибковой инфекцией, *n* = 99		Больные АД без грибковой инфекции, *n* = 51		
	медиана	25–75 % квартили	медиана	25–75 % квартили	
Глюкоза, ммоль/л	4,8**	4,5–5,2	4,54**	4,2–4,8	p < 0,001
Билирубин, мкмоль/л	11,9*	9,0–13,6	10,5*	8,7–11,8	p = 0,02
АЛТ, МЕ/л	23**	17–33	19**	15–24	p < 0,001
АСТ, МЕ/л	25**	19–31	19**	17–24	p < 0,001
Амилаза, МЕ/л	68	60–85	58	46–78	p = 0,052

Креатинин, мкмоль/л	80**	67–90	67**	58–80	p < 0,001
Мочевина, ммоль/л	4,2	3,4–5,2	3	3,3–4,4	p = 0,11
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	78	61–95	73	64–90	p = 0,61
Общий белок, г/л	79	72,5–84,0	78	70,0–83,0	p = 0,79
Холестерин, ммоль/л	4,60	4,0–5,1	3,9	3,4–4,9	p = 0,06
Триглицериды, ммоль/л	0,87*	0,69–1,16	0,67*	0,52–0,92	p = 0,01

**p < 0,05; **p < 0,001.*

Нами был проведен статистический анализ уровня гормонов щитовидной железы, кортизола (утром и вечером) и адренокортикотропного гормона у больных АД с грибковой инфекцией и без нее (табл. 4). Значения показателей всех гормонов были в пределах нормы и статистически значимых различий в сравниваемых группах не было (p > 0,05). Но следует отметить, что при анализе значений показателей гормонов щитовидной железы и кортизола было выявлено, что их значения при АД с грибковой инфекцией имеют тенденцию к снижению (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей гормонов у сравниваемых групп, *n* = 150

Показатели	Больные АД с грибковой инфекцией, *n* = 99		Больные АД без грибковой инфекции, *n* = 51		
	медиана	25–75 % квартили	медиана	25–75 % квартили	
Тиреотропный гормон, МЕ/л	1,8	1,5–3,1	2,1	1,6–3,2	0,83
Трийодтиронин (Т3), нмоль/л	1,83	1,6–2,4	1,70	1,5–2,0	0,74
Тироксин (Т4), пмоль/л	15,3	14,4–18,2	57,9	16,3–108,5	0,08
Антитела к тиреоглобулину, МЕ/мл	11,5	8,0–25,5	13,0	3,0–29,8	1,0
Антитела к тироидин-пероксидазе, МЕ/мл	7,5	4,0–9,0	9,0	6,0–12,0	0,42
Кортизол (утро), нмоль/л	454,2	310,5–572,9	456,2	294,8–526,3	0,98
Кортизол (вечер), нмоль/л	110,3	92,3–315,3	212,6	125,1–300,0	0,56
Адренокортикотропный гормон, пг/мл	16,6	12,9–20,4	13,5	9,5–28,4	0,32

Рядом исследователей установлено, что низкий базальный уровень кортизола сохраняется в течение длительного времени и является маркером тяжелого течения АД. Тяжелые формы АД, ассоциированные с грибковой и бактериальной инфекцией, сопровождающиеся клиническими признаками надпочечниковой недостаточности, служат показанием для определения базального уровня кортизола и последующей дифференцированной терапии, местной или системной, глюкокортикостероидными препаратами. Низкий базальный уровень кортизола является критерием степени тяжести АД, определяет состояние иммунного ответа. Изменения в гормональном статусе у больных АД могут рассматриваться как проявления дезинтеграции в системе нейроэндокринной регуляции вследствие истощения компенсаторных механизмов при тяжелом течении АД, выражающиеся в виде снижения продукции гормонов, что впоследствии приводит к осложнению грибковой инфекцией [1, 6, 12].

С целью изучения влияния грибковой инфекции на характер иммунологических изменений крови у больных АД нами был проведен сравнительный анализ показателей гуморального и клеточного иммунитета у больных АД с грибковой инфекцией и без нее (табл. 5). Иммунологическое обследование позволило установить повышение абсолютного числа В-лимфоцитов (CD20) в группе больных АД, осложненным без грибковой инфекцией. В этой группе значение медианы В-лимфоцитов составило 0,32 (0,25; 0,43)×10^9/л. В группе без грибковой инфекции показатели В-лимфоцитов были 0,24 (0,20; 0,46)×10^9/л.

Степень общей сенсибилизации в группе с грибковой инфекцией была достоверно выше (p = 0,004), чем в группе без грибковой инфекции. В группе больных АД с грибковой инфекцией показатели IgE составили 770 (139; 988) Ед/мл, грибковой инфекции — 278 (27; 850) Ед/мл.

При сравнительном анализе специфических IgE на 36 аллергенов в группе больных АД с грибковой инфекцией по сравнению с группой без грибковой инфекции повышение специфического IgE на коровье молоко (0,73 ± 0,12 баллов, p = 0,02), домашнюю пыль (2,49 ± 0,19 баллов, p = 0,04), клещей *Dermatophagoide spteronyssinus* (1,80 ± 0,17 баллов, p = 0,02) и *Dermatophagoide sfarinae* (1,85 ± 0,16 баллов, p = 0,03) было статистически значимым (p < 0,05), чем в группе больных без грибковой инфекции (табл. 6).

Таблица 5

Показатели иммунограммы в сравниваемых группах, *n*=150

Показатели	Больные АД с грибковой инфекцией, *n*=99		Больные АД без грибковой инфекции, *n*=51		
	медиана	25–75% квартили	медиана	25–75% квартили	
СД3, %	73	69 — 77	71	69 — 78	0,89
СД3 абс, ×10⁹/л	1,58	1,31–1,89	1,39	0,99–1,68	0,06
CD4, %	46	42 — 49	45	41 — 48	0,98
CD4 абс, ×10⁹/л	0,97	0,81–1,15	0,89	0,66–1,11	0,23
СД8, %	27	23 — 31	27	24 — 31	0,90
СД8 абс, ×10⁹/л	0,52	0,45–0,76	0,49	0,38–0,73	0,42
СД20, %	16,5	13. 20	15	12 — 18	0,22
СД20 абс, ×10⁹/л	0,32*	0,25–0,43	0,24*	0,20–0,46	0,05
СД25, %	10	8 — 12	10	8 — 12	0,74
СД25 абс, ×10⁹/л	0,22	0,16–0,28	0,17	0,13–0,24	0,20
СД16, %	8	7 — 11	8,5	7– 10	0,77
СД16 абс, ×10⁹/л	0,18	0,14–0,25	0,16	0,13– 0,20	0,39
ИРИ (CD4/CD8)	1,7	1,4 — 2,1	1,6	1,5 — 2,02	0,77
ФИ, %	70	65 — 76	69,5	63 — 78,5	0,61
НСТ сп, %	22	13–27	22,5	14–36	0,42
НСТ инд, %	49,5	38–6 0	52,5	40–62	0,57
КК, %	14	10 — 17	16	11 — 22	0,45
IgA, г/л	2,1*	1,6–2,7	1,6*	1,0 — 2,3	0,04
IgM, г/л	1,1	0,7–1,8	1,3	0,8–1,6	0,66
IgG, г/л	12,4	10,7–15,6	11,6	9,9–13,4	0,19
IgE, Ед/мл	770*	139–988	278*	27– 850	0,004
ЦИК, Ед/мл	50	25–75	50	30–63	0,74
ИФН-α спонт, (пг/мл)	4,5	0–9	1,0	0–13	0,71
ИФН-α инд, (пг/мл)	223	163–261	186	147–274	0,39
ИФН-γ спонт, (пг/мл)	33,5	10–78	23	2–40	0,17
ИФН-γ инд, (пг/мл)	378,5	246–500	399	275–552	0,69

** p<0,05.*

Таблица 6

Сравнительный анализ показателей специфических IgE на аллергены у сравниваемых групп, *n*=150

Аллергены	Атопический дерматит с грибковой инфекцией, *n*=99, (M±m)	Атопический дерматит без грибковой инфекции, *n*=51, (M±m)	P
Гриб альтернария	0,827±0,135	0,382 ±0,127	0,11
Гриб аспергиллюс	0,600±0,125	0,353±0,126	0,28
Гриб кандида	0,600±0,104	0,676±0,167	0,78
Гриб кладоспориум	0,893±0,139	0,500±0,148	0,17
Гриб мукор	1,133±0,165	0,706±0,196	0,23
Гриб пенициллиум	1,360±0,172	0,794±0,206	0,08
Ольха	1,693±0,204	1,794±0,315	0,89
Береза	1,680±0,219	1,765±0,329	0,83
Овсяница луговая	0,987±0,161	0,941±0,246	0,89
Рожь (пыльца)	1,440±0,183	1,147±0,280	0,31
Тимофеевка	1,440±0,195	1,176±0,282	0,43
Лебеда (смесь)	0,587±0,106	0,588±0,189	0,73
Одуванчик	1,373±0,193	0,794±0,253	0,11
Полынь	1,307±0,195	0,824±0255	0,17
Яблоко	0,920±0,152	0,882±0242	0,69
Говядина	0,387±0,091	0,265±0,114	0,52
Морковь	0,453±0,113	0,500±0,204	0,83
Злаки (кукуруза, овес, рис)	0,427±0,097	0,441±0,128	0,71
Куриное мясо	0,320±0,111	0,353±0,179	0,93

Треска	0,507 ± 0,137	0,706 ± 0,248	0,78
Яйцо цельное	0,880 ± 0,148	0,765 ± 0,231	0,48
Лесной орех – фундук	0,573 ± 0,120	0,412 ± 0,175	0,33
Молоко коровье	0,733 ± 0,121*	0,618 ± 0,174*	0,02*
Свинина	0,467 ± 0,113	0,412 ± 0147	0,82
Картофель	0,507 ± 0,118	0,382 ± 0,134	0,75
Соя	0,747 ± 0,120	0,471 ± 0,142	0,19
Клубника	0,400 ± 0,107	0,265 ± 0,114	0,72
Томат	0,493 ± 0,116	0,441 ± 0,175	0,78
Пшеница (пищ.)	0,400 ± 0,085	0,382 ± 0,140	0,79
Смесь перьев	0,427 ± 0,085	0,324 ± 0,117	0,49
Собака	2,360 ± 0,189	1,765 ± 0,305	0,08
Кошка	2,507 ± 0,199	2,029 ± 0,309	0,21
Таракан	0,933 ± 0,145	0,618 ± 0,169	0,29
Домашняя пыль	2,493 ± 0,193*	1,735 ± 0,325*	0,04*
Клещ птероniссинус	1,800 ± 0,171*	1,088 ± 0,220*	0,02*
Клещ фарина	1,853 ± 0,163*	1,206 ± 0,210*	0,03*

** $p < 0,05$.*

В терапии больных АД, осложненным грибковой инфекцией, основными задачами явились устранение или уменьшение воспалительных изменений на коже и кожного зуда, восстановление структуры и функции кожи, а также предотвращение развития тяжелых форм заболевания. Полиэтиологичность и системность заболевания обуславливала необходимость комплексного подхода к терапии.

Для оценки эффективности топической антифунгальной терапии грибковой инфекции для 65 больных АД с наличием *Malassezia spp.* выполнили процедуру рандомизации при помощи программы генератора случайных чисел (Statistica 5,5). Больные были распределены в 2 группы: группа исследования — 33 человека и группа сравнения — 32 человека. Обе группы не отличались по полу, возрасту и тяжести течения АД по шкале SCORAD. Эффективность терапии оценивали после окончания курса лечения, основываясь на динамике индекса SCORAD [5]. Больным в обеих группах проводили стандартную медикаментозную терапию, которая включала антигистаминные и десенсибилизирующие препараты, наружные увлажняющие и смягчающие средства, также проводилась терапия сопутствующих заболеваний по назначению врачей смежных специальностей в зависимости от имеющейся у больного патологии.

Выбором наружной терапии в группе исследования стал комбинированный препарат, содержащий в своем составе антифунгальное средство, — клотримазол (10 мг), антибактериальное средство — гентамицин (в форме сульфата, 1 мг), кортикостероид — бетаметазон (в виде бетаметазона дипропионата, 0,64 мг). В группе сравнения применялся препарат, который содержал только кортикостероид — бетаметазон (в виде бетаметазона дипропионата, 0,64 мг). Данные препараты назначались 1–2 раза в сутки в течение 14 дней.

Полученные в результате лечения данные представлены в таблице 7, из которой можно сделать вывод, что эффективность лечения наружными комбинированными антифунгальными препаратами выше, чем наружная кортикостероидная терапия (71 %; 57 %).

Таблица 7

Статистически значимые различия значений между группами после лечения, $n = 65$

Группы больных		Индекс SCORAD			Уменьшение индекса SCORAD
		медиана	25–75 % квартили	(M ± m)	
Исследуемая группа, $n = 33$	до лечения	61,7	58,5–70,9	64,1 ± 1,99	71 %
	после лечения	16,7**	14,9–21,3**	18,0 ± 0,97**	
Группа сравнения, $n = 32$	до лечения	62,6	55,8–68,7	63,9 ± 1,87	57 %
	после лечения	27,6**	21,7–34,6**	27,8 ± 1,31**	

*** $p < 0,001$.*

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что применение методов наружной комбинированной антифунгальной терапии в комбинации со стандартными методами лечения у больных АД, осложненным грибковой инфекцией, дает выраженную положительную

динамику клинической картины на фоне значительного снижения индекса SCORAD, доказывает высокую эффективность и хорошую переносимость наружных методов комбинированной антифунгальной терапии (эффективность лечения 71 % vs. 57 %).

ВЫВОД

1. У 66 % больных АД возникает осложнение грибковой инфекцией. 60 % из них составляют женщины. Средний возраст больных — 31,6 ± 12,6 лет.

2. У 66 % больных возбудителями грибковой инфекции являются *Malassezia spp.*, 30 % — *Candida spp.,* у 1 % — *Trichophyton rubrum*, у 3 % — *Rhodotorula mucilaginosa.*

3. АД, осложненный грибковой инфекцией, протекает тяжелее, чем без грибковой инфекции ($p < 0,001$) и с большей площадью поражений на коже ($p < 0,001$).

4. Ведущим фактором риска развития грибковой инфекции у больных АД является наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта и вегето-сосудистых нарушений. Предикторами развития грибковой инфекции при АД являются: эозинофилия, повышение IgE, тенденция к повышению абсолютного количества В-лимфоцитов, а также повышенная сенсибилизация к аллергенам коровьего молока, домашней пыли и содержащимся в ней клещам.

5. Алгоритм ранней диагностики и лечения грибковых осложнений при АД включает микологический анализ кожи пациентов и при их обнаружении назначение наружных методов комбинированной антифунгальной терапии, выявление сопутствующих заболеваний (желудочно-кишечного тракта, вегето-сосудистых нарушений и др.) и их коррекцию, а также проведение элиминационных мероприятий, уменьшающих контакт с воздействием выявленных аллергенов.

6. Применение наружных методов комбинированной антифунгальной терапии при АД, осложненном грибковой инфекцией, более эффективно (уменьшение индекса SCORAD на 71 % и более), чем применение наружной глюкокортикоидной терапии (уменьшение индекса SCORAD на 57 %). Комбинированная антифунгальная терапия сокращает сроки разрешения кожного процесса и уменьшает частоту рецидивов у больных АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеньева Е.Н. Гормональный статус при соматических болезнях детей. Дис. д. биол. н. — Москва. 2004. 342 с.
2. Белоногова Е.Г. и др. Участие Т-регуляторных клеток в иммунном ответе при атопическом дерматите // Бюллетень сибирской медицины. 2011. №4. С. 82–88.
3. Боровик Т. Э. и др. Кожа как орган иммунной системы // Педиатрия. 2010. Т. 89. №2. С. 132–136.
4. Боровиков В.П. и др. Программа STATISTICA для студентов и инженеров. — М.: «Компьютер Пресс». 2001. 301 с.
5. Давидова М.Э. Оптимизация терапии атопического дерматита. Автореф. дис. к.м.н. — Москва, 2008. 23 с.
6. Конотопова Е.М. Гормонально-цитокиновая петля взаиморегуляции в патогенезе дерматологической манифестации соматических заболеваний. Дис. к.м.н. — Москва. 2004. 170 с.
7. Коростовцев Д.С. и др. Клиническая эффективность и антимикробная активность пиритиона цинка при атопическом дерматите // Педиатрическая фармакология. 2009. Т. 6. №1. С. 64–70.
8. Маланичева Т.Г. и др. Диагностика и лечение атопического дерматита у детей, осложненного микотической инфекцией // Российский аллергологический журнал. 2004. №2. С. 90–93.
9. Монахов К.Н. и др. Факторы, влияющие на течение атопического дерматита // Журнал дерматовенерологии и косметологии. 2003. №1.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: «Медиа Сфера». 2002. — 312 с.
11. Смолкин Ю.С. и др. Механизмы развития атопического дерматита у детей (обзор литературы) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000. №3. С. 25–29.
12. Цветкова Е.А. Изменения гормональных показателей и пероксидации липидов при комплексном лечении атопического дерматита у детей. Дис. к.м.н. — Москва. 2002. 130 с.
13. Adachi A., Horikawa T., Itchihashi M. Role of *Candida* allergen in atopic dermatitis and efficacy of oral therapy with various antifungal agents // Arerugi. 1999. Vol. 48. №7. P. 719–725.
14. Akdis C., Akdis M., Bieber T. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL Consensus Report // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2006. Vol. 118. №1. P. 152–169.
15. Baker B.S. The role of microorganisms in atopic dermatitis // Clinical and Experimental Immunology. 2006. Vol. 144. №1. P. 1–9.

16. Bennett K., Callard R., Heywood W., Harper J. New role for LEKTI in skin barrier formation: label-free quantitative proteomic identification of caspase 14 as a novel target for the protease inhibitor LEKTI // J. Proteome Res. 2010. Vol. 9. № 8. P. 4289–4294.
17. Blanco J.L., Garcia M.E. Immune response to fungal infections // Veterinary Immunology and Immunopathology. 2008. Vol. 125. № 1–2. P. 47–70.
18. Boguniewicz M., Leung D. Atopic dermatitis // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2006. Vol. 117. № 2 P. 475–480.
19. Brandt E.B., Sivaprasad U. Th2 Cytokines and atopic dermatitis // Journal of Clinical and Cellular Immunology. 2011. Vol. 2. № 3. P. 1–13.
20. Carucci J.A., Schwab U., Harvima I., Halonen P. Via the type I calcitonin gene-related cell-driven T cell-proliferative responses dendritic cells and dampens dendritic expression of HLA-DR and CD86 by human calcitonin gene-related peptide decreases peptide receptor// The Journal of Immunology. 2000. Vol. 164. № 7. P. 3494–3499.
21. Darabi K., S.G. Hostetler, M.A. Bechtel, M. Zirwas. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults // Journal of the American Academy of Dermatology. 2009. Vol. 60. № 1. P. 125–136.
22. Eichenfield L., Tharp M.D., Belsito D.V., Gottlieb A.B. New strategies in the management clinical presentation and pathophysiology of atopic dermatitis practical treatments for atopic dermatitis // Skin and Allergy News. 2003. № 3. P. 3–16.
23. Ellis C., Luger T., Abeck D., Allen R. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II) clinical update and current treatment strategies // British Journal of Dermatology. 2003. Vol. 148. № 63. P. 3–10.
24. Faergemann, J. Atopic dermatitis and fungi // Clinical Microbiology Reviews. 2002. Vol. 15. № 4. P. 545–563.
25. Friedmann P.S., Shiohara T. Pathogenesis and management of atopic dermatitis // Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1995. Vol. 25. № 9. P. 799–806.
26. James Q., Rosso D. Repair and maintenance of the epidermal barrier in patients diagnosed with atopic dermatitis an evaluation of the components of a body wash-moisturizer skin care regimen directed at management of atopic skin // J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2011. Vol. 4. № 6. P. 45–55.
27. Jutel M., Akdis C. T-cell subset regulation in atopy // Current Allergy and Asthma Reports. 2011. Vol. 11. № 2. P. 139–145.
28. Ring J., Alomar A., Bieber T., Deleuran M. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012. Vol. 26. № 9. P. 1176–1193.
29. Zheng T., Yu J., Oh M. H., Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma // Allergy, Asthma and Immunology Research. 2011. Vol. 3. № 2. P. 67–73.

УДК: 618.3–06:616.98:578.828.6

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ АКУШЕРСКИХ ФАКТОРОВ НА РИСК ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИИ ВИЧ

Т.А. ДАМИНОВ, Л.Н. ТУЙЧИЕВ, Г.К. ХУДАЙКУЛОВА, В.И. АШУРОВА

Ташкентская медицинская академия;
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

ОНАДАН БОЛАГА ОИВ ЮҚИШНИ БАЪЗИ АКУШЕРЛИК ТАЪСИРЛАНИ БАҲОЛАШ

Т.А. Даминов, Л.Н. Туйчиев, Г.К. Худайкулова, В.И. Ашурова

Маколада онадан болага ОИВ юқиш йўлларини баъзи акушерлик таъсирлари тақдим этилган (гуруҳларни вақти ва усуллари, туғруқларни асоратлари). 148 ОИВ билан юқтирилган хомиладор аёлларни 2 та гуруҳга бўлинди ва таҳлил қилинди: 1 гуруҳ — перинатал ОИВ юқиш амалга ошган 50 аёл, 2 гуруҳ — 98 женщин, ОИВ ташувчи, 98 аёл соғлом, инфекциясиз чақалок туққанлар. ОИВ-ни перинатал юқишга таъсир қилувчилардан — чақалокларни вақтидан эрта туғилиши, узоқ вақтли сувсизлик, туғруқ жараёнида инвазив аралалашишлар аниқланди. Перинатал трансмиссияга туғруқ усуллари (кесар кесиш ёки ҳақиқий туғруқ йўллар орқали) сезиларли таъсири аниқланмади.

Калит сўзлар: ОИВ, перинатал юқиш, ҳомиладор аёллар.

SUMMARY

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF SOME OBSTETRIC FACTORS ON THE RISK OF PERINATAL TRANSMISSION OF HIV

T.A. Daminov, L.N. Tuichiev, G.K. Khudaykulova, V.I. Ashurova

The article presents the results of assessing the impact of some obstetric factors (timing and method of delivery, pathology stage of labor) on the frequency of vertical transmission of HIV. Analyzed data from 148 HIV-infected pregnant women were divided into 2 groups of observations: 1 group — 50 women with realized perinatal transmission of HIV, Group 2 — 98 women who gave birth to uninfected children. The analysis showed that the risk of perinatal transmission of HIV is influenced by factors such as premature birth, prolonged dry period and invasive intervention stage of labor. Significant effect on the method of delivery the risk of transmission, we have not identified.

Keywords: HIV, perinatal transmission, pregnant.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ АКУШЕРСКИХ ФАКТОРОВ НА РИСК ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИИ ВИЧ

Т.А. Даминов, Л.Н. Туйчиев, Г.К. Худайкулова, В.И. Ашурова

В статье представлены результаты оценки влияния некоторых акушерских факторов (сроки и метод родоразрешения, патология периода родов) на частоту вертикальной трансмиссии ВИЧ. Проанализированы данные 148 ВИЧ-инфицированных беременных женщин, разделенных на 2 группы наблюдения: 1 группа — 50 женщин с реализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ, 2 группа — 98 женщин, родивших неинфицированных детей. Анализ показал, что на риск перинатальной трансмиссии ВИЧ оказывают влияние такие факторы, как преждевременные роды, длительный безводный промежуток и инвазивные вмешательства в периоде родов. Существенного влияния метода родоразрешения на риск трансмиссии не выявлен.

Ключевые слова: ВИЧ, перинатальная трансмиссия, беременные.

Известно, что передача ВИЧ-инфекции от матери ребенку может иметь место до, во время и после родоразрешения. Вероятность заражения ребенка зависит от многих факторов, включая стадию ВИЧ-инфекции матери, вирусную нагрузку, влияние инфицированных жидкостных субстанций организма матери на плод во время беременности и родов, а также кормления ребенка грудью.

Выбор безопасного метода родоразрешения ВИЧ-инфицированной беременной женщины — один из ключевых элементов программы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР), так как риск инфицирования ребенка во время процесса родов наиболее высок. Эффективность «кесарева сечения» для профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ была доказана в рандомизированном клиническом испытании способов родоразрешения у ВИЧ-инфицированных женщин в Европе. В этом исследовании участвовали около 400 женщин, которые были случайным образом разделены на

группы, в одной из которой проводилось «кесарево сечение» до начала родовой деятельности и излития околоплодных вод, а в другой — родоразрешение через естественные родовые пути. Частота инфицирования детей ВИЧ при «кесаревом сечении» составила 1,8%, а при родах через естественные родовые пути — 10,5% [1].

В зарубежной литературе имеются также многочисленные указания на взаимосвязь таких факторов, как длительный безводный промежуток, кровотечения, инвазивные вмешательства в периоде родов с риском вертикальной передачи ВИЧ [2, 3]. Однако исследования в этом направлении, проведенные в Республике Узбекистан, на сегодняшний день единичны и разрозненны.

Цель исследования. Изучить влияние некоторых акушерских факторов на формирование риска перинатальной трансмиссии ВИЧ.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось в период 2007–2011 гг. на базе родовспомогательного комплекса РСНПМЦ педиатрии. Под нашим наблюдением находились 148 ВИЧ-инфицированных беременных женщин.

ВИЧ-статус беременных устанавливался стандартным методом (ИФА с последующим подтверждением методом иммунного блоттинга), либо методом экспресс-тестирования с последующим подтверждением стандартным методом.

ВИЧ-инфицированные беременные женщины были разделены на 2 группы: первая (основная) группа — 50 женщин, у которых реализовалась перинатальная трансмиссия ВИЧ их младенцам; вторая группа (сравнения) — 98 женщин, дети которых родились неинфицированными.

У находящихся под наблюдением женщин анализировались акушерские факторы (метод и сроки родоразрешения, патология периода родов).

Результаты исследования. По литературным данным, роды являются одним из наиболее опасных периодов в аспекте возможной перинатальной трансмиссии ВИЧ. На долю интранатальной трансмиссии приходится примерно 15% риска (из общих 30–40%).

В таблицах 1 и 2 представлены данные о сроках и методах родоразрешения ВИЧ-инфицированных женщин, находившихся под наблюдением.

Таблица 1

Сроки родоразрешения ВИЧ-инфицированных беременных с реализовавшейся и нереализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ

Срок родоразрешения	Основная группа			Группа сравнения			Всего	Значение теста χ^2
	абс. число, n	%	±m	абс. число, n	%	±m		
В срок	1	2,0%	4,0%	18	18,4%	7,8%	19	**84,7%**
В 38 недель	29	58,0%	14,0%	76	77,6%	8,4%	105	
Преждевременные вагинальные роды	3	6,0%	6,7%	2	2,0%	2,9%	5	
Другое	17	34,0%	13,4%	2	2,0%	2,9%	19	

Как видно из данных таблицы 1, родоразрешение, регламентированное национальным протоколом (плановое «кесарево сечение», произведенное на сроке 38 недель до начала родовой деятельности), производилось у 58% женщин основной группы и 77,6% женщин группы сравнения. В группе женщин, родивших инфицированных детей, достоверно чаще регистрировались преждевременные вагинальные роды (6%). Также у 34% женщин имело место родоразрешение в сроки, не укладывающиеся в рекомендованные нормативными документами (до 38 недель, а также позже 40 недель), что ассоциировалось с повышенным риском перинатальной передачи ВИЧ.

Таблица 2

Методы родоразрешения ВИЧ-инфицированных беременных с реализовавшейся и нереализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ

Метод родоразрешения	Основная группа			Группа сравнения			Всего	Значение теста χ^2
	абс. число, n	%	±m	абс. число, n	%	±m		
«Кесарево сечение»	42	84,0%	10,4%	88	89,8%	6,1%	130	**15,2%**
Вагинальные роды	8	16,0%	10,4%	10	10,2%	6,1%	18	

У более чем 80% женщин основной и контрольной группы (84% и 89,8% соответственно) родоразрешение было произведено методом «кесарева сечения». Это объясняется тем, что

до начала настоящего исследования (с 2006 г.) в стране Национальным протоколом в качестве профилактики вертикального заражения детей ВИЧ был регламентирован именно этот метод родоразрешения. В этой связи четких достоверных различий о влиянии метода родоразрешения на частоту перинатальной трансмиссии ВИЧ выявить не удалось. Вместе с тем, в группе женщин с реализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ удельный вес вагинальных родов составил 16% против 10,2% в группе сравнения т.е. относительный риск перинатальной трансмиссии (RR) составил 1,4.

Принципиальный интерес представляет изучение патологии периода родов (особенно у женщин, которым произведено вагинальное родоразрешение). Так, например, ВИЧ-инфицированные беременные относятся к группе риска по возникновению кровотечений во время беременности, родов и в послеродовой период. Этому способствует более высокий уровень анемии у них, который обусловлен нарушением метаболизма, дефицитом железа и других микроэлементов, а также токсическим действием антиретровирусной терапии. Увеличивается риск развития тромбогеморрагического синдрома. Отмечается тромбоцитопения, связанная с наличием ВИЧ-антител, приводящих к деструкции тромбоцитов, а также с длительным приемом ретровира (с 14–34-й недели). Развитию тромбогеморрагического синдрома также способствует нарушение функции печени, проявляющееся гипоальбуминемией, гипофибриногенемией, которые нарастают по мере прогрессирования иммунодефицита.

Также в литературе имеются многочисленные указания на взаимосвязь между длительностью безводного промежутка и риск перинатальной передачи ВИЧ. Так, например, согласно исследованиям Landesman S.H. et al (1996), Minkoff H. et al (1995), Mandelbrot L. et al (1996) вероятность инфицирования ребенка повышается, если безводный промежуток составляет более 4 часов [4, 5] или более 12 часов [6].

Результаты проведенного нами анализа патологии периода родов у ВИЧ-инфицированных женщин и ее возможной взаимосвязи с риском вертикальной передачи ВИЧ отражены в таблице 3.

Таблица 3

Патология периода родов у женщин с реализовавшейся и нереализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ

Патология периода родов	Основная группа			Группа сравнения			Значение теста χ^2
	абс. число, N	%	±m	абс. число, N	%	±m	
Без патологии	37	74,0%	12,4%	86	87,8%	6,6%	**1,5%**
Кровотечение	6	12,0%	9,2%	8	8,2%	5,5%	
Длительный безводный период	6	12,0%	9,2%	4	4,1%	4,0%	
Инвазивные вмешательства во время родов	4	8,0%	7,7%	2	2,0%	2,9%	
Гипертензионные осложнения	0	0,0%	0,0%	0	0,0%	0,0%	

Однако проведенный анализ не показал каких-либо существенных различий между обеими группами (значение теста χ^2 составило 1,5%). По-видимому, это было связано с тем, что большинству женщин было произведено элективное «кесарево сечение» с соответствующей предварительной подготовкой (что и объясняет преобладание родов, протекавших без осложнений). Удельный вес женщин, родивших естественным путем, был сравнительно мал, в связи с чем статистически достоверных закономерностей выявить не удалось. Тем не менее, в сравнительном аспекте в группе женщин с реализовавшейся трансмиссией ВИЧ чаще регистрировались такие состояния, как кровотечения, длительный безводный промежуток, инвазивные вмешательства во время родов.

Заключение. Таким образом, проведенный анализ показал, что акушерские факторы вносят определенный вклад в формирование риска перинатальной трансмиссии ВИЧ от матери ребенку. Так, значение имеют такие параметры, как длительный безводный промежуток, инвазивные вмешательства во время родов. Вопреки имеющимся литературным данным, мы не выявили существенных статистических закономерностей в отношении метода родоразрешения. Вероятно, это было связано с тем, что в стране с 2006 г. действуют рекомендованные ВОЗ протоколы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, в связи с чем весьма низок процент женщин, которым помощь оказывалась не в соответствии с международными рекомендациями. Так, на сегодняшний день очень небольшой процент ВИЧ-инфицированных женщин рожают через есте-

ственные родовые пути. Этот метод возможен только в том случае, если до родов определена вирусная нагрузка и она не превышает 1000 копий/мл. При этом, учитывая сохраняющийся риск перинатальной трансмиссии, большинство женщин сознательно выбирают метод элективного «кесарева сечения». При этом, несмотря на незначительные статистические различия, в когорте женщин с реализовавшейся перинатальной трансмиссией ВИЧ чаще регистрировались вагинальные роды, экстренное «кесарево сечение», преждевременные роды.

ЛИТЕРАТУРА

1. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean section versus vaginal delivery in preventing vertical HIV–1 transmission: a randomized clinical trial. Lancet, 1999, 353: 1035–1037
2. Kreitchmann R., Fuchs S.C., Suffert T., Preussler G. Perinatal HIV–1 transmission among low income women participants in the HIV/AIDS Control Program in Southern Brazil: a cohort study. BJOG. 2004 Jun; 111(6):579–84.
3. The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV–1: a meta-analysis from fifteen prospective cohort studies. AIDS, 2001, 15:357–368.
4. Landesman S.H., Kalish L., Burns D. et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to child. New England Journal, 1996, 334: 1617–1623.
5. Minkoff H., Burns D.N., Landesman S. et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. Am. J. Obstet. Gynecol, 1995, 173:585–589.
6. Mandelbrot L., Mayaux M., Bongain A. et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, 175:661–667.

УДК: 616–056.5+616–00132:618.173

КОМПОНЕНТЫ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (обзор литературы)

Д.Т. КАЮМОВА[1], Д.А. ЭГАМБЕРДИЕВА[2], И.А.РУЗМЕТОВА[2], С.Ш.КАЮМОВА[2]

Ташкентская медицинская академия[1];
Ташкентский педиатрический медицинский институт[2]

ХУЛОСА

МЕНОПАУЗАЛ МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИНГ КОМПОНЕНТЛАРИ (адабиёт тасвири)

Д.Т. Каюмова, Д.А. Эгамбердиева, И.А. Рузметова, С.Ш. Каюмова

Мақолада менопаузал метаболик синдроминиг ва унинг алохида компонентларининг тарихи, эпидемиологияси, патогенези, ташхислаш критериялари ва даволаши келтирилган.

Калит сўзлар: метаболик синдром, менопауза, артериал гипертензия, семизлик, статлар, ўринбосувчи гормонал терапия.

SUMMARY

COMPONENTS OF THE MENOPAUZAL METABOLIC SYNDROME (the review of the literature)

D.T. Kayumova, D.A. Egamberdieva, I.A. Ruzmetova, S.Sh. Kayumova

Presented history, epidemiology, criteria of the diagnostics, etiology, pathogenesis and treatment both separates component and as a whole of the menopausal metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, menopause, arterial hypertension, obesity, statins, replacement hormonal therapy.

РЕЗЮМЕ

КОМПОНЕНТЫ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (обзор литературы)

Д.Т. Каюмова, Д.А. Эгамбердиева, И.А. Рузметова, С.Ш. Каюмова

Представлена история, эпидемиология, критерии диагностики, этилогия, патогенез и лечение как отдельных компонентов, так и в целом менопаузального метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, менопауза, артериальная гипертензия, ожирение, статины, заместительная гормональная терапия.

Проблема менопаузального метаболического синдрома (ММС) в последние годы является предметом пристального внимания медицинского сообщества, в том числе и в Узбекистане. Многогранность проявлений синдрома обусловливает интерес к нему со стороны различных специалистов, поскольку наличие его определяет подходы к лечению основного заболевания. Указанный синдром охватывает совокупность метаболических нарушений, являясь, тем самым, предметом исследования широкого круга специалистов — кардиологов, эндокринологов, гинекологов и терапевтов. Кроме того, в большинстве развитых стран значительно возросла доля женщин в менопаузе, и вопросы медико-социальной реабилитации таких пациенток стали актуальными [2, 8, 17].

Еще в 1988 г. было выделено понятие метаболического синдрома (МС), основу которого составляет инсулинорезистентность, в связи с чем в те годы МС являлся предметом дискуссий, в основном, диабетологов. В 2001 г. Американской ассоциацией сердца были даны критерии диагностики МС в современном объеме. При этом гипоэстрогенемии как составляющей патогенетического каскада МС у женщин в те годы особого внимания не уделялось. Лишь в последние годы «менопаузальный метаболический синдром» был выделен как отдельное понятие в связи с тем, что зачастую у женщин перименопаузального возраста (а согласно заключению ВОЗ перименопауза в норме у европейской популяции женщин наблюдается в возрасте от 45 до 55 лет) наряду с артериальной гипертензией диагностируют другие проявления МС.

Впервые концепция менопаузального метаболического синдрома была выдвинута C. P. Spencer в 1997 г. На основании тщательного анализа работ, посвященных влиянию менопаузы на чувствительность к инсулину, показатели липидного и углеводного обмена, распределение жировой ткани и систему гемостаза, а также данных о влиянии заместительной гормональной терапии на перечисленные параметры было предложено выделять ММС как комплекс факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), в основе которого лежит дефицит эстрогенов [1, 4, 7, 14, 17].

По данным Answell B.J. (2003), метаболический (сердечно-сосудистый) синдром встречается у 35–49 % женщин в постменопаузе (NHANES III), и частота этого синдрома неуклонно увеличивается [10]. При этом у женщин 40–44 лет, то есть женщин пременопаузального периода, удельный вес сердечно-сосудистой патологии значительно ниже, чем у женщин, находящихся в состоянии постменопаузы как естественной, так и хирургической [2, 12].

С возрастом кардиологические проблемы женщин в постменопаузальном периоде усугубляются. Снижение протективного действия эстрогенов является одной из причин поражения сердечно-сосудистой системы в этом возрастном периоде. Наряду с гипоэстрогенией у многих пациенток развивается МС, и данное состояние врачи диагностируют как ММС [1, 3, 13, 15].

Таким образом, в последние годы исследователи все чаще стали использовать не только термин «метаболический синдром», но и «менопаузальный метаболический синдром», а также говорить об их компонентах, выраженных в той или иной степени [3, 16]. Компонентами МС по определению G. M. Reaven (1988) являются: избыточная масса тела, абдоминальное ожирение, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС ЛПВП и артериальная гипертензия. При этом ММС характеризуется быстрой прибавкой массы тела за короткое время (6–8 месяцев) и развитием абдоминального ожирения после наступления менопаузы.

Эпидемиология. Эпидемиологические данные о распространенности метаболического синдрома довольно противоречивы. Так, по данным Reaven (1988) г., он встречался у 25 % лиц среднего возраста; по данным Marette A. (1994) — у 15–20 %; по данным Natali A., Ferranini E., 2004 — у 15–25 % женщин. По некоторым данным, в США (JAMA, 2002) МС страдают 23,7 % взрослого населения; в Китае в возрасте старше 20 лет МС зарегистрирован у 10,2 % женщин, а по данным Cook S. (2003) он составил 6 % у женщин репродуктивного возраста. Согласно критериям ВОЗ, разработанным для этнических групп Азиатского региона, МС отмечается: при нормальном индексе массы тела (ИМТ) 18,5–22,9 — в 3,1 %, при избыточном ИМТ 23–24,9 — в 16,4 %, при ожирении ИМТ более 25 — в 19,2 % случаев [9, 10]. Одной из причин столь противоречивых данных статистики может служить тот факт, что все компоненты МС взаимосвязаны и не представляется возможным выделить единый этиологический фактор. До 50 % пациентов на приеме у кардиолога составляют женщины второй половины жизни, то есть женщины в периодах пре-и постменопаузы. Сахарный диабет II типа, по данным Американской и Европейской ассоциаций кардиологов, отечественных кардиологов, встречается у 3–5 % женщин 40–50 лет, а в возрасте 50–60 лет — в 10–20 % случаев. Как показывает практика, процент женщин с инсулинорезистентностью значительно выше [9, 18]. Кроме того, возникает ситуация порочных кругов, обусловленная нарушением всех видов метаболизма. Так, по данным ВОЗ (2003), 1,7 млрд человек (26 %) на планете имеют избыточную массу тела или ожирение, являющимися компонентами МС. За последние 10 лет заболеваемость ожирением возросла на 75 %. В 2010 г. его уровень возрос на 8 %. По прогнозам, к 2025 г. будет насчитываться более 300 млн человек, страдающих ожирением [7, 10, 13, 15]. По данным статистики, относительный риск ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин в постменопаузе примерно в 2,7 раза выше, чем у женщин такого же возраста, но с сохраненной функцией яичников. Выделены следующие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний для женщин: нарушенный гормональный статус, преждевременная менопауза, абдоминальное ожирение, курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, семейный анамнез ИБС, заболевания периферических сосудов, малоподвижный образ жизни и хронический стресс. Установлено, что при сочетании нескольких таких факторов общий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний значительно увеличивается [2, 6, 13].

Менопауза, не являясь собственно заболеванием, нарушает эндокринное равновесие в организме женщины. Дисбаланс гормонов приводит к резкому подъему уровня сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климаксе, осложнения которых являются основной причиной их смерти.

Таким образом, на сегодняшний день МС рассматривается как полиморбидное состояние, однозначного понимания этиологии и патогенеза которого не существует.

Критерии диагностики. Считается, что термин «метаболический синдром» впервые был предложен G. Reaven в 1988 г. Это определение впоследствии получило широкое распространение. Согласно оценке экспертов ВОЗ (1998) МС имеет место при наличии одного из критериев: сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе, повышенный уровень глюкозы натощак, а также инсулинорезистентность, в сочетании с двумя и более критериями: артериальное давление ≥ 160/90 мм рт. ст.; гиперлипидемия ≥ 150 мг/дл и/или ХС-ЛПВП ≤ 39 мг/дл.; абдоминальное ожирение (окружность талии/окружность бедер > 0,85 и/или индекс массы тела 30 кг/м^2); микроальбуминурия ≥ 20 мкг/мин. или альбумин/креатинин ≥ 20 мг/г [1, 9].

При этом Американская национальная образовательная программа по холестерину (ATP; Adupt Treatmemt Panel III, (2001) предложила свои критерии метаболического синдрома: абдоминальное ожирение; объем талии (ОТ) у жен-

щин >88 см, ОТ у мужчин >102 см; гипертриглицеридемия ≥150 мг/дл, снижение уровней ХС ЛПВП ≤40 мг/дл; АД ≥130/85 мм рт.ст.; гипергликемия ≥6,1 ммоль/л [16].

В настоящее время для постановки диагноза метаболического синдрома используются критерии, предложенные Barclay L. (2005): центральное ожирение: ОТ≥94 см и ≥80 см в сочетании как минимум с двумя следующими нарушениями: повышение уровня ТГ>1,7 ммоль/л (150 мг/дл); пониженные уровни ХС ЛПВП<1,04 ммоль/л у мужчин и <1,29 ммоль/л у женщин; АД>130/85 мм рт ст.; гипергликемия натощак ≥5,6 ммоль/л, установленный ранее диабет или нарушение толерантности к глюкозе [3, 16].

В диагностике ММС принципиально важными представляются данные анамнеза: значительная прибавка массы тела (5–10 кг) за короткий период времени (6–12 месяцев) с наступлением менопаузы [1, 4, 8].

Этиология ММС неизвестна. Существует несколько теорий, указывающих на роль следующих факторов в развитии ММС: дефицит эстрогенов и прогестерона, повышение тонуса симпатической нервной системы, гиперандрогения, инсулинорезистентность, дефицит инсулинподобного фактора роста, роль провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α, С-реактивный белок, интерлейкин 6 и 10) [9, 11].

Среди причин смерти ишемическая болезнь сердца, инсульты и инфаркты все еще занимают доминирующее положение у мужчин, но доля этих заболеваний среди причин смертности у женщин в последние десятилетия угрожающе растет.

Рассмотрим подробнее патогенез МС. Если специалисты по эндокринной кардиологии еще в 2001 г. не акцентировали внимания на гипоэстрогенемии как составляющей патогенетический каскад МС, то в 2003 г. публикаций об этих механизмах было уже немало [4, 9, 15, 18].

Наиболее уязвимым периодом переходного возраста женщин является пременопауза, т. е. начальный период снижения функции яичников (в основном после 45 лет и до наступления менопаузы), что сопровождается критическим снижением уровня эстрогенов. Многочисленные международные исследования показали, что эстрогены оказывают влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, вызывая снижение частоты сердечных сокращений, вазодилятацию, снижение активности ренина плазмы крови и ангиотензина II, снижение концентрации инсулина, уменьшение выброса адреналина, снижение чувствительности β адренорецепторов. Снижение протективного действия эстрогенов — не единственная причина поражения сердечно-сосудистой системы в пре- и постменопаузе. Вслед за гипоэстрогенией у многих пациенток развивается менопаузальный метаболический синдром. В переходный период происходят следующие гормональные изменения в организме женщины: снижение продукции эстриола в яичниках сопровождается продолжающейся продукцией андрогенов (андростендиона и тестостерона) в надпочечниках, что приводит к состоянию относительной гиперандрогении (Carr M.C., 2003). Дефицит уровня эстрогенов, а также относительная гиперандрогенемия влияют на уровень и соотношение липопротеидов в крови, состояние сосудистой стенки, обмен глюкозы и систему гемостаза [4]. В пери- и постменопаузе невостребованность ХС в качестве гормонального субстрата способствует гиперлипидемии.

Абдоминальное ожирение. Как правило, ожирение предшествует развитию нарушений углеводного обмена. Другими словами, все компоненты МС (инсулинорезистентность, дислипопротеинемия, гиперактивность симпатической нервной системы) так или иначе взаимообусловлены, но каждый из них неизбежно связан с избыточным количеством абдоминального и висцерального жира. Именно на этом основании абдоминальное ожирение считается ключевым признаком МС. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в Италии, было установлено, что наиболее вероятной является следующая последовательность метаболических нарушений: абдоминальное ожирение, формирование инсулинорезистентности, затем возникает комплекс нарушений, состоящий из гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, гипоальфахолестеринемии, артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа. Каковы причины абдоминального ожирения в постменопаузе? Первой является снижение уровня женских половых гормонов, второй — гиперандрогенемия, которая развивается в результате гиперактивности коры надпочечников. Современный образ жизни, связанный с частым переутомлением и влиянием многочисленных стрессовых факторов, приводит к аномальной реакции надпочечников на менопаузу.

В перименопаузальный период в женском организме происходит ряд изменений жирового обмена. По некоторым данным, в первые 3 года после менопаузы масса тела в среднем увеличивается на 2,3 кг (у 20% — на 4,5 кг и более), а через 8 лет — на 5,5 кг [1, 10]. Хроническая стимуляция гипоталамуса при депрессии, дисфории и стрессе приводит к активации симпатоадреналовой системы: кортикотропный рилизинг гормон способствует выбросу адренокортикотропного гормона (АКТГ), который, в свою очередь стимулирует выброс катехоламинов надпочечниками. Адреналин, норадреналин, глюкагон, АКТГ, гормон роста и вазопрессин стимулируют высвобождение жирных кислот из жировой ткани и повышают их концентрацию в жировой ткани. Абдоминальное ожирение является одним из ключевых звеньев ММС. В постменопаузе глюкокортикоидная стиму-

ляция ведет к увеличению размеров абдоминальных адипоцитов, повышению концентрации норадреналина в крови. Расположенные в эндотелии эстрогенные рецепторы приводят к внедрению в сосудистую стенку ХС ЛПНП. Гипергликемия снижает опосредованную эстриолом продукцию NO (мощного вазодилятатора) и увеличивает оксидантный стресс, что способствует процессу ускоренного атерогенеза [2, 3].

Гиперандрогения приводит к повышению ароматизации и образованию эстрона. Развивается инсулинорезистентность, уровень инсулина повышается, в свою очередь, инсулин усиливает липогенез. В постменопаузальный период замедляется общий метаболизм, растет масса жировой ткани и сокращается количество мышечной ткани. Активность липопротеинлипазы, фермента, регулирующего накопление ТГ в адипоцитах, снижается и адипоциты бедренно-ягодичной области уменьшаются в размерах — происходит перераспределение жира, активность фермента становится выше в абдоминальном жире.

Отличить различные виды гормонального ожирения можно даже по внешним признакам, не прибегая к определению уровня гормонов [5, 7, 10].

С позиций G.M. Reaven с соавт. (1996) патогенез МС объясняется тем, что андроидный тип ожирения приводит к избыточному поступлению жирных кислот от висцеральной жировой ткани в печень через портальную вену. В связи с этим происходит уменьшение связывания и деградации инсулина, торможение супрессивного действия инсулина на продукцию глюкозы печенью. Попадая в системный кровоток, свободные жирные кислоты способствуют нарушению поглощения глюкозы и ее утилизации в мышечной ткани, вызывая периферическую инсулинорезистентность: избыток свободных жирных кислот стимулирует глюконеогенез и они же являются субстратом для синтеза триглицеридов. Повышение уровня кортизола в свою очередь стимулирует липазу на капиллярах верхней половины туловища, брюшной стенки и висцеральной жировой ткани. Это ведет к увеличению депонирования жира и гипертрофии жировых клеток, снижает чувствительность тканей к инсулину, вызывая инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. Кроме того, при повышенном уровне кортизола стимулируется аппетит и активность автономной нервной системы; гиперинсулинемия стимулирует липогенез (образование жира в ответ на его потери в процессе липолиза) и тормозит липолиз [16, 17]. Таким образом, ожирение является значимым фактором риска развития артериальной гипертензии, дислипидемии, атеросклероза, ИБС, сахарного диабета II типа, объединяя их в рамках МС.

Артериальная гипертензия. Другой, важной составляющей ММС, является артериальная гипертензия. Неоспоримым является тот факт, что у большинства женщин повышение артериального давления наблюдается после 40–45 лет, то есть в пре- и постменопаузальном периоде.

Рассматривая причины МС у женщин старшей возрастной группы, неоспоримым является факт дефицита женских половых гормонов в формировании предпосылок к развитию сердечно-сосудистой патологии, в частности, артериальной гипертензии.

Доказанным является тот факт, что менопауза повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, причем хирургическая менопауза отличается значительно более высоким уровнем кардиальной патологии, чем естественная менопауза женского организма [15]. При хирургической менопаузе сердечно-сосудистые заболевания развиваются и активно прогрессируют в молодом возрасте [5]. Тем не менее, в общей популяции кардиальных больных преобладают женщины, находящиеся в периодах пре- и постменопаузы.

Лечение МС включает: мероприятия, направленные на снижение массы тела и нормализацию метаболических нарушений, изменение образа жизни с увеличением физической активности, антигипертензивную терапию, применение липидоснижающих препаратов и дезагрегационную терапию [2, 3]. При этом патогенетически обоснованным методом терапии ММС является заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [4, 8].

Протективное влияние эстрогенов в составе ЗГТ обусловлено их положительным влиянием на липидный профиль: ускорение катаболизма ЛПНП, снижение уровня общего ХС, липопротеина-α, аполипопротеина-В, увеличение содержания ЛПВП, что способствует замедлению процессов атерогенеза. Назначение симвастатина лицам с гиперхолестеринемией, но без признаков сердечно-сосудистых заболеваний, приводит к улучшению исходно нарушенной эндотелиальной функции [4, 5, 7]. При этом улучшение функции эндотелия на фоне приема симвастатина не зависит от сопутствующего снижения уровня холестерина плазмы [6]. При этом положение о том, что ЗГТ сопровождается ростом массы тела, в настоящее время оспаривается: имеются работы, в которых показано, что при проведении ЗГТ масса тела не отличается от исходной или, чаще, снижается. Дискутируется даже положение о том, что ЗГТ является патогенетическим методом лечения ожирения. Это подтверждается некоторыми работами с применением препаратов эстрадиола (микронизированная форма) и прогестагенов (дидрогестерон, диеногест, дроспиренон) [7, 8, 17]. В целом, ММС, характеризующийся мощным дисбалансом метаболизма, требует проведения лечебно-профилактических мероприятий, заключающихся в изменении стиля жизни, отказе от курения, снижении массы тела и применении патогенетически обоснованных липидоснижающих препаратов и ЗГТ в длительном режиме, однако ограничивающихся рамками «терапевтического окна».

ЛИТЕРАТУРА

1. Медицина климактерия. Под ред. Сметник В.П Ярославль: ООО «Издательство Литера». 2006. 848 с.
2. Национальные рекомендации о кардиоваскулярной профилактике. ВНОК. Приложение к журналу // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 10 (6). 64 с.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Под ред. Чазовой И.Е. — Москва. 2009. 22 с.
4. Практические рекомендации по применению заместительной гормоальной терапии у женщин в пери-и постменопаузе. Под ред. Сухих Г.Т. — Ярославль: «Литера». 2009. 240 с.
5. Репина М.А., Зинина Т.А., Корзо Т.М. Фемостон как препарат для ЗГТ при выпадении функции яичников // Журнал акушерства и женских болезней. 1999. № 1 94–101.
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Мамырбаева К.М. Новый представитель класса статинов-крестор: возможности в лечении больных с метаболическим синдромом // Системная гипертензия 2006. № 7. С. 31–35.
7. Шестакова И.Г. Влияние комбинированной ЗГТ 17b-эстрадиолом с дидрогестероном на углеводный обмен, массу тела и распределение жировой ткани у женщин в постменопаузе // Климактерий и постменопауза. 1999. № 4. 13–15.
8. Шестакова И.Г. Клинические особенности менопаузального метаболического синдрома. Тезисы докл. 1-го Российского конгресса по менопаузе // Климактерий. 2001. № 3. С. 7–18.
9. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definitio, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications // Part 1. Diabet Med. 1998. Vol. 15. P. 539–533.
10. Anuurad E., Shiwaku K., Nogi A. et al. The new BMI criteria for Asians by the regional office for Western pacific region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese workers // J. Occup. Health. 2003. Vol. 45. P. 335–343.
11. Avazova T., Khaitova N., Ismailova A. Significance of IL–6 and IL–17 cytokines in diagnostics and prognosis of the metabo;ic syndrome // Medical and Health Science Jornal. 2013. Vol. 14. P. 40–44.
12. Barclay L. New definition of the metabolic syndrome: a newsmaker interview with sir George Alberti. Medscape Medical News. 2005.
13. Bolego C., Poli A., Paoletti R. Cardiovascular risk in diabetic woman // Curr. Atherosckler. ReP. 2003. Vol. 5. P. 79–81.
14. Carr M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. P. 2404–2411.
15. Miller A.M., Wilbur J., Chandler P.J., Sorokin O. Cardiovascular disease risk factor and menopausal status in midlife women from the former Soviet Union // Women Health. 2003. Vol. 38. P. 19–36.
16. National Institutes of Health. Earl S. Ford, Wayne H., Giles. A comparision of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definition, Diabetes Care, 2001/ Betesda (NIH publ. no. 01–36–70)
17. Spenser C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? // Gynecol. Endocrinol. 1997. Vol. 11. P. 341–355.
18. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and dysmetabolic syndrome in the real word: a realistic view // Diabetic medicine. 2003. Vol. 20(9): P. 693–702.

УДК: 616–006.31–053.36–085

ПРИМЕНЕНИЕ НЕСЕЛЕКТИВНЫХ β-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ (ПРОПРАНОЛОЛ) КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАНГИОМЫ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

А.М. МАННАНОВ, А.В. МУН

Ташкентский педиатрический медицинский институт

ХУЛОСА

БОЛАЛАРДА ГЕМАНГИОМА КАСАЛЛИГИНИ ЗАМОНАВИЙ НОСЕЛЕКТИВ β-АДРЕНОБЛОКАТОРЛАРНИ (ПРОПРАНОЛОЛ) ҚЎЛЛАБ ДАВОЛАШ УСУЛИ

А.М. Маннанов, А.В. Мун

Ушбу мақолада, гўдак болаларда гемангиома касалликларини даволаш усуллари ҳақидаги маълумотлар адабий шарҳ орқали ёритиб берилади. Ҳозирги кунда ушбу хасталикни даволаш борасида аниқ бўлган мезонлар йўқ. Шунинг учун ҳам мақолади қайд этилган, гўдакларда гемангиома касаллигини даволашдаги турли усуллар долзарблигича қолиб келмоқда.

Калит сўзлар: гемангиомалар, даволаш усуллари, β-адреноблокаторларни (пропранолол).

SUMMARY

THE APPLICATION OF NON-SELECTIVE BETA-BLOCKERS (PROPRANOLOL) AS PERSPECTIVE METHOD OF TREATMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS

A.M. Mannanov, A.V. Mun

The article below illustrates literature review, concerning problem of therapy of infantile hemangiomas. Nowadays, there is no definite selection criteria of healing and effectiveness of infantile hemangiomas. Therefore, importance of different kind of approaches describing in the article undisputable.

Keywords: hemangiomas, methods of treatment, β-adrenoblockers, propranolol.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ НЕСЕЛЕКТИВНЫХ *В*-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ (ПРОПРАНОЛОЛ) КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАНГИОМЫ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

А.М. Маннанов, А.В. Мун

В статье приведен литературный обзор по проблемам терапии младенческих гемангиом. В настоящее время отсутствуют четкие критерии выбора метода терапии и ее эффективности. В связи с этим актуальность описанных в статье различных подходов к лечению младенческих гемангиом несомненна.

Ключевые слова: гемангиомы, методы терапии, β-адреноблокаторы, пропранолол.

Гемангиома новорожденных является наиболее часто встречаемой сосудистой опухолью с минимальными или отсутствующими клиническими проявлениями в момент рождения и быстрым ростом в ранний неонатальный период с последующим замедлением развития. Частота встречаемости гемангиом варьирует от 1,1–2,6% случаев до 4–10% от общего числа новорожденных [1]. Продолжительность и темп роста являются переменными: одни гемангиомы растут очень медленно, другие — быстро и непредсказуемо. Хотя большинство из них не причиняют беспокойства, некоторые могут влиять на жизненно важные функции или приводить к обезображивающим деформациям (вокруг глаз, кончик носа, губы, дыхательные пути) [2]. При этом не менее 10% гемангиом носят деструктивный характер и осложняются кровотечением и глубоким изъязвлением [3]. В случаях быстрого роста и критических локализаций (область лица, околоушная область, половые органы и др.) выжидательная тактика и неадекватный выбор метода лечения могут привести к развитию тяжелых косметических дефектов и даже к возникновению критических состояний [4, 5].

Несмотря на относительную частоту встречаемости, повышенный интерес хирургов к этой проблеме, потенциальную тяжесть осложнений и множество разработанных методик лечения, в настоящее время отсутствуют четкие критерии выбора метода терапии и его эффективности. В связи с этим проблема лечения гемангиом остается крайне актуальной [6, 7].

Несмотря на относительную частоту младенческих гемангиом и потенциальную тяжесть осложнений, единых стандартов лечения не разработано, повышенный интерес хирургов к вопросу лечения гемангиом до сих пор не привел к единой лечебной доктрине. Многообразие форм, локализации, распространенности и осложнений диктует необходимость постоянного поиска эффективного метода лечения. Однако до сих пор

нет общепризнанного мнения в отношении оптимальных сроков и методов лечения. Разработано большое количество различных методов воздействия на пораженную ткань как системного, так и местного характера, но статистические данные показывают низкий процент эффективности. [1]

Системная фармакологическая терапия включает в себя глюкокортикостероиды, цитостатики, рекомбинантный интерферон и *β*-адреноблокаторы. К местным методам воздействия относятся оперативное удаление, электрокоагуляция, криотерапия, лазерная деструкция, рентгенотерапия, эмболизация питающих сосудов и компрессионная терапия. [6, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Системные кортикостероиды, применяемые с 1960 г., являлись «золотым» стандартом лечения после получения первых результатов их эффективности при осложненных гемангиомах. Уровень чувствительности к ним достигает 80–90 %. Механизм действия окончательно не установлен, но по-видимому связан с ингибицией факторов ангиогенеза. В течение первой недели терапии отмечается клиническая динамика в виде уменьшения напряженности и побледнения окраски опухоли. Однако действие глюкокортикоидов больше связано с замедлением роста опухоли, чем с инициацией инволютивных процессов и, таким образом, их применение ограничено ранней пролиферативной стадией. Но так как в 80 % случаев рост гемангиом наблюдается в первые 6 месяцев жизни, назначение кортикостероидов откладывается на более поздние сроки, что снижает эффективность их механизма действия [14].

Преднизолон в дозировке 2–3 мг/кг/сут. применяется в пролиферативной стадии развития гемангиомы для замедления роста, однако имеются данные некоторых авторов, применяющих более высокие дозы. При обширных гемангиомах, вызывающих обструкцию дыхательных путей либо сопровождающихся развитием сердечной недостаточности, дозы увеличиваются до 5 мг/кг/сут. [15]. Метаанализ системной кортикостероидной терапии в пролиферативной стадии показал прекращение роста опухоли [16]. Большинство пациентов получали однократную утреннюю дозу 2 мг/кг/сут. В случае положительной динамики терапию продлевали на 4–6 недель, затем ее постепенно снижали. Продолжительность терапии зависит от ответа опухоли на лечение, а также от продолжительности пролиферативной стадии развития гемангиомы.

Около 30 % пациентов отмечают положительную динамику в течение 2–3 недель в виде прекращения роста и уменьшения размеров гемангиомы. В свою очередь, 40 % демонстрируют остановку роста без уменьшения размеров опухоли, что, возможно, связано либо с действием кортикостероидов, либо со спонтанной инволюцией. Однако 30 % пациентов не отвечают на проводимую терапию даже при увеличении дозы преднизолона [17, 18].

Внутриочаговое введение кортикостероидов может быть применено для лечения мелких гемангиом в проблемных локализациях, таких как губы, кончик носа, ушные раковины и лицо. Чаще всего используется пролонгированный кортикостероид триамцинолон ацетонид либо комбинация дексаметазона фосфата с триамцинолоном. Протоколов частоты введения инъекций не установлено, она определяется клинической картиной (в среднем от 1 до 3 введений с интервалом 4–6 недель). Максимальная доза триамцинолона составляет 1–3 мг/кг на каждое введение [19, 20].

Побочными эффектами лечения являются временная недостаточность коры надпочечников, обратимая задержка роста, снижение иммунитета, появление вторичных признаков катаракты, повышение артериального давления, патология ЖКТ, гипергликемия [11, 13, 22, 23, 24]. По мнению В.В. Шафранова, гормональная терапия является вспомогательным методом ввиду недостаточной эффективности (полное излечение отмечается лишь у 2 % детей) и необходимости сочетания с другими методами [8, 13].

Рекомбинантный интерферон-α был успешно применен у пациентов с жизнеугрожающими гемангиомами, не отвечающими на терапию кортикостероидами [27]. Использовался как интерферон-α2a, так и интерферон-α2b. Режим дозирования составлял 3 млн Ед, введение однократное. Начало проявлений положительной динамики варьировало от 3–6 месяцев до более длительного срока. Использование рекомбинантного интерферона может быть чревато развитием спастической диплегии, которая отмечается в 5–12 % случаев. По данным немецкого общества детской хирургии, риск развития данного осложнения значительно выше и достигает 25–30 %. Могут наблюдаться и другие, обратимые, побочные эффекты в виде периферической нейропатии, лихорадки на протяжении первых недель лечения, анемии, нейтропении, повышения печеночных трансаминаз [4, 13, 21].

Имеется несколько наблюдений применения топического иммуномодулятора — 5 %-го крема «Имиквимод». Однако необходимо дальнейшее изучение его безопасности и эффективности [25].

По данным некоторых авторов, цитостатики, в частности винкристин, может быть использован при стероидрезистентных гемангиомах, других сосудистых опухолях, а также при синдроме Касабаха-Меритта [26]. Дозирование представляет высокочастотные режимы — 0,5 мг/кг или 0,025 мг/кг/нед. у детей весом менее 20 кг либо циклофосфамид коротким курсом в дозе 10 мг/кг/сут. In vitro данные препараты индуцируют апоптоз и гибель эндотелиальных клеток [28]. Однако эти препараты не нашли широкого применения в связи с выраженной нейротоксичностью. Винкри-

стиновые нейропатии проявляются чувствительными, иногда двигательными расстройствами, возможны сенсорно-двигательные расстройства, судороги, психические нарушения, лейкопения. Наиболее частым и серьезным осложнением является паралитическая кишечная непроходимость. При отмене препарата или снижении дозы нейропатии, индуцированные винкристином, в большинстве случаев исчезают [20].

Компрессионную терапию, безопасную и эффективную, следует применять при любых гемангиомах, если только их локализация позволяет использовать этот метод, и даже в тех случаях, когда имеются осложнения. Применяются два вида компрессионного лечения — постоянная компрессия и периодическая. Механизм действия данного метода неизвестен. Возможно, сдавление способствует запустеванию сосудов, повреждению и пролиферации эндотелия с тромбозом, что приводит к ранней инволюции гемангиомы [13].

В некоторых случаях, при небольших гемангиомах, с успехом применяются термодеструкция [7, 15], склерозирование [14], введение кортикостероидов в ткань гемангиомы, криодеструкция [7], сочетание крио- и склерозирующей терапии [1], а также метод комбинации крио- и СВЧ-воздействия в лечении кавернозных гемангиом, разработанный В.В. Шафрановым с соавторами [13].

При небольших глубоко расположенных гемангиомах сложной локализации, особенно лица и кончика носа, показана склерозирующая терапия. Хорошие функциональные результаты достигнуты в 99% случаев и в 98% случаев — удовлетворительные косметические результаты. Являясь тромбообразующими агентами, склерозирующие растворы вызывают раздражение тканей, которые провоцируют развитие воспалительной реакции, приводящей к фиброзу и облитерации сосудов. Недостатками данного метода являются длительность (до 10 сеансов) и болезненность лечения [8, 13, 14, 23].

Хирургическому удалению, по общему мнению, подлежат гемангиомы, локализующиеся на закрытых участках тела, имеющие широкое основание, осложненные изъязвлением или кровотечением, и в случаях, когда они не поддаются консервативным методам лечения. Оперативное вмешательство также показано при необходимости коррекции остаточных изменений в зоне регрессировавшей гемангиомы после ее самостоятельной регрессии либо после проведенной консервативной терапии [8, 13, 14, 15, 27, 29].

Высокотехнологичным способом редукции кровотока в гемангиоме является эндоваскулярная окклюзия. Но в связи с технической сложностью манипуляции, связанной с небольшим диаметром питающих сосудов и высоким риском системного тромбоза, у новорожденных и детей раннего возраста она не применяется. Для эмболизации используются самые разнообразные материалы, такие как метакрилатовые шарики, баллонные катетеры, цианоакрилатовые тканевые клеи, силиконовая резина, рассасывающаяся желатиновая губка, поливиниловая алкогольная губка, материалы из шерсти и хлопка, аутотромбы и аутомышцы [13, 23].

Использование лазеротерапии в настоящее время в большинстве случаев считается неоправданным ввиду низкой проникающей способности лазерных лучей (0,75–1,2 мм). К тому же лазерное воздействие несет риск развития таких осложнений, как рубцевание, изъязвление, кровотечение, гипопигментации, которые могут приводить к худшим результатам по сравнению с динамическим наблюдением без лазеротерапии [9, 13, 19, 21, 28, 30].

В связи с побочными эффектами, развивающимися при назначении кортикостероидов, интерферонов, цитостатиков и хирургических методов лечения, большой интерес представляет применение β-адреноблокаторов, в частности пропранолола.

После первого доклада экспертной группы об успешном использования пропранолола для лечения быстрорастущих младенческих гемангиом в 2008 г. во Франции у 11, а затем у 21 больного, был зарегистрирован шквал сообщений о случаях и серии случаев, описывающих его эффективность и потенциальный побочный эффект. В клинической практике было установлено, что пропранолол имел более быстый эффект, хорошо переносился и лучше чем предыдущие методы лечения стимулировал регресс гемангиом. Эти наблюдения в сочетании с непосредственной доступностью лекарств в педиатрии привели к быстрому и широкому распространению пропранолола для лечения младенческой гемангиомы [31].

Предполагаемый механизм действия пропранолола на развитие гемангиомы связан с вазоконстриктивным действием, развившимся в результате уменьшения выработки закиси азота, ингибированием проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия, фактор роста фибробластов и матричная металлопротеиназа 2/9, а также с индукцией апоптоза пролиферативных клеток эндотелия. Пропранолол является синтетическим β-адренергическим блокатором и классифицируется как неселективный, так как блокирует как β–1 так и β–2 адренергические рецепторы. Хронотропное, инотропное и сосудорасширяющее действие уменьшается пропорционально, блокированию пропранололом β-рецепторов, приводит к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Пропранолол очень липофилен, подвергается метаболизму в печени и только 25% от принимаемой перорально дозы достигает системного кровотока. Несколько реакций в си-

стеме цитохрома Р–450 участвует в метаболизме пропранолола, что представляет потенциально клинически значимую проблему лекарственного взаимодействия.

Пропранолол ранее использовался в педиатрической практике в основном для лечения или профилактики сердечных аритмий, гипертонии, врожденных пороков сердца и гипертрофической кардиомиопатии. Его антигипертензивный эффект достигается в результате урежения ЧСС, снижения сократительной способности миокарда, ингибирования выделения ренина почками и снижения симпатического тонуса. Тем не менее, механизм действия пропранолола на ткань гемангиомы еще точно не установлен. Некоторые из предложенных гипотез включают вазоконстрикцию, снижение синтеза ренина, ингибирование ангиогенеза и стимуляции апоптоза [32, 33].

Учитывая широкий спектр заболевания и естественную тенденцию к инволюции, наибольшей проблемой в уходе за детьми с младенческой гемангиомой является определение пациентов, подвергающихся наибольшему риску осложнений и нуждающихся в системной терапии. Ведение больных очень индивидуально. Лечение пропранололом перорально рассматривается в случае наличия язв, при жизнеугрожающих состояниях (обструкции дыхательных путей) или высоком риске косметического дефекта. Перед началом терапии внимательно рассматриваются и взвешиваются потенциальные риски нежелательных последствий и преимущества терапии. Перед началом терапии пропранололом должен быть выполнен скрининг на риски, связанные с его использованием. Относительными противопоказаниями являются синусовая брадикардия, гипотензия, блокады сердца выше 1-й степени, сердечная недостаточность, бронхиальная астма, повышенная чувствительность к пропранололу [33].

В Великобритании совместно с кардиологами разработан протокол лечения, согласно которому доза препарата титруется до 1 мг/кг три раза в сутки [33]. В соответствии с рекомендациями Saint Louis University School of Medicine пропранолол следует применять в начальной дозе 0,16 мг/кг массы тела, при нормальной гликемии и отсутствии нарушений витальных функций доза препарата увеличивается до 0,67 мг/кг, не превышая 2,0 мг/кг/сут. в три приема. В последующем доза постепенно снижается в течение двух недель [13,33]. К побочным эффектам относятся брадикардия, гипотония, бронхоспазм, гипогликемия, обусловленные редукцией липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза [12]

За последние 5 лет проведено несколько исследований по применению пропранолола для лечения младенческих гемангиом. В период с июня 2009 г. по декабрь 2010 г. в Сиднее было проведено двойное слепое рандомизированное исследование применения пропранолола при младенческих гемангиомах у детей в возрасте от 9 недель до 5 лет с локализацией в области лица и туловища. Больные были разделены на 4 группы (в возрасте до 6 месяцев, старше 6 месяцев, имеющие фокальную или сегментарную гемангиомы). Больным назначались либо плацебо, либо пропранолол в дозе 2 мг/кг/сут. в соответствии с рекомендациями детского кардиолога мониторированием и измерением артериального давления, ЧСС и глюкозы крови. В результате обследования из 82 пациентов были отобраны 39, соответствущих критериям, из них 19-ти был назначен пропранолол и 20-ти — плацебо. Эффект пропранолола был выявлен на ранних этапах лечения. Рост гемангиом резко остановился в период до 4-ой недели терапии. Была отмечена значительная разница между группами на протяжении всего исследования, особенно выраженная на 12-й неделе. Также особое внимание уделялось побочным эффектам, включая бронхиолиты, инфекции верхних дыхательных путей и нарушение сна, а также уровни артериального давления, пульса и сахара в крови. В ходе наблюдения эпизодов артериальной гипотензии, брадикардии и гипогликемии выявлено не было. Данное рандомизированное контролируемое исследование установило безопасность и эффективность применения пропранолола в лечении младенческих гемангиом. Отмечено значительное уменьшение объема и побледнение гемангиом. Однако более расширенное мультицентральное исследование поможет подтвердить эти результаты и предоставить более детальную информацию об использовании пропранолола в возрастных группах и различных анатомических областях [14].

Таким образом, в результате изучения данных литературы можно сделать вывод, что лечение гемангиом у детей является серьезной проблемой, требующей пристального внимания как детских хирургов, онкологов, так и дерматологов и косметологов, преследующих цель разработки наиболее результативного лечения с наименьшими побочными эффектами. Среди авторов нет единства мнений в отношении выбора метода лечения, отсутствуют объективные критерии прогнозирования, течения патологического процесса и оценки результатов коррекции. Наличие осложнений спонтанного характера, а также косметических дефектов, возникающих в результате общего и местного лечения, требует дальнейших разработок и индивидуализации тактики лечения гемангиом у детей. В этом направлении одним из перспективных методов терапии является применение блокаторов β-адренергических рецепторов. И хотя опыт применения пропранолола зарубежными коллегами дает обнадеживающие результаты, для широкого назначения данного препарата необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кожевников Е.В., Маркина Н.В., Кожевников В.А. и др. Диагностика и лечение обширных комбинированных гемангиом и гемангиом сложной анатомической локализации у детей // Детская хирургия. 2009. № 6. С. 31–34.
2. Буторина А.В., Шафранов В.В. Современное лечение гемангиом у детей // Лечащий врач. 1999. № 5. С. 61–64.
3. Кожевников Е.В., Маркина Н.В., Кожевников В.А. и др. Диагностика и лечение обширных комбинированных гемангиом и гемангиом сложной анатомической локализации у детей // Детская хирургия. 2009. № 6. С. 30–35.
4. Шафранов В.В., Тен Ю.В., Куров Н.В. и др. Комбинированное лечение кавернозных гемангиом у детей // Детская хирургия. 1987. № 8. С. 8–11.
5. Lawrence F. Eichenfield, neonatal dermatology Second Edition.
6. Ashcraft K.W. et al. Pediatric surgery. Philadelphia: ELSEVIER SAUNDERS. 2005. 1163 p.
7. Mulliken J.B. et al. Diagnosis and natural history of hemangiomas. In: Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations. Philadelphia: WB Saunders, 1988; 41–62.
8. Шафранов В.В., Тен Ю.В., Куров Н.В. и др. Комбинированное лечение кавернозных гемангиом у детей // Детская хирургия. 1987. № 8. С. 7–12.
9. Siegfried Elaine C. et al. More on Propranolol for Hemangiomas of Infancy // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. P. 2846–2847.
10. Bigorre M. et al. Beta-blocking agent for treatment of infantile hemangioma // Plast Reconstr Surg. 2009. Vol. 123, Issue 6. P. 195–196.
11. Drolet B.A., Esterly N.B., Frieden I.J. Hemangiomas in children // N Engl J Med 1999; 341: 173–181.
12. Storch C.H., Hoeger P.H. Propranolol for infantile haemangiomas: insightsinto the molecular mechanisms of action. Br J Dermatol. 2010;163(2):269–274.
13. Bennett M.L., Fleischer A.B. Jr., Chamlin S.L., Frieden I.J. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. Arch Dermatol 2001;137:1208–1213.
14. Enjolras O., Gelbert F. Superfi cial hemangiomas: associations and management // Pediatr Dermatol 1997;14:173–179.
15. Enjolras O., Riche M.C., Merland J.J. et al. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases // Pediatrics 1990; 85:491–498
16. Enjolras O., Mulliken J.B. The current management of vascular birthmarks // Pediatr Dermatol 1993;10:311–333
17. Sloan G.M., Reinisch J.F., Nichter L.S. et al. Intralesional corticosteroid therapy for infantile hemangiomas // Plast Reconstr Surg 1989; 83:459–466.
18. Nelson L.B., Melick J.E., Harley R. Intralesional corticosteroid injections for infantile hemangiomas of the eyelid. Pediatrics 1984;74:241–245
19. Grosfeld J.L., O'Neill J.A., Fonkalsrud J.E.W., Coran A.G. Pediatric surgery: in 2 v. / Ed. by Jay L. Grossfeld. 6th ed. Philadelphia: MOSBY ELSEVIER, 2006. Vol. 2. P. 1141–2146.
20. Комбинированное лечение гемангиом и доброкачественных образований кожи у детей. Метод. рек. [для дет. хирургов, дерматологов, онкологов, косметологов] / Сост.: Шафранов В.В., Кожевников В.А. — Москва. 1994. 13 с.
21. Folkman J., Mulliken J.B., Ezekowitz R.A.B. Angiogenesis and hemangiomas. In: Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, eds // Surgery of infants and children: scientific principles and practice. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 569–580.
22. Dubois J., Hershon D.J., Carman L. et al. Toxicity profi le of interferon alfa–2b in children: A prospective evaluation // J Pediatr 1999;135: 782–785.
23. Haisley-Royster C., Enjolras O., Frieden I.J., et al. Kasabach–Merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. J Pediatr Hematol Oncol 2002;24:459–462. Erratum in: J Pediatr Hematol Oncol 2002;24:794.
24. Преконова Л.В., Мельниченко В.А., Лулько Г.П., Урсол Ю.И. Гелий-неоновый лазер в лечении изъязвившихся гемангиом у детей // Тезисы докладов съезда физиотерапевтов и курортологов. — Одесса. 1991. С. 108–109.
25. Hazen P.G., Carney J.F., Engstrom C.W., et al. Proliferating hemangioma of infancy: successful treatment with topical 5% imiquimod cream // Pediatr Dermatol 2005;22:254–256.
26. Ceryl M. Burgess. Cosmetic Dermatology / Ed. by Ceryl M. Burgess. Berlin: Springer-Verlag, 2005. 170 p.
27. Frieden I.J., Drolet B.A. Propranolol for infantile hemangiomas: promise, peril, pathogenesis. // Pediatr Dermatol. 2009;26(5):642–644.
28. Хирургические болезни детского возраста. Учебник. // Под ред. Ю.Ф. Исакова. — М.: «ГЭОТАР-М ЕД». 2004. Т. 2. 584 с.
29. Leaute-Labreze C., Sans-Martin V. Hemangiome infantile [Infantile hemangioma]. //Presse Med. 2010;39(4):499–510
30. Schiestl C., Neuhaus K., Zoller S. et al. Efficacy and safety of propranolol asfirst-linetreatment for infantile hemangiomas // EurJ Pediatr. 2011;170(4):493–501.
31. Chim H., Armijo B.S., Miller E., Gliniak C., Serret M.A., Gosain A.K. Propranolol inducesregression of hemangioma cells through HIF–1a-mediated inhibition of VEGF-A. Ann Surg. 2012;256(1):146–156.
32. Holmes W.J., Mishra A., Gorst C., Liew S. Propranolol as First-Line Treatment for Infantile Hemangiomas // Plastic & Reconstructive Surgery. January 2010. Vol. 125, Issue 1. P. 420–421.
33. Marcia Hogeling, Susan Adams and Orli Wargon — A Randomized Controlled Trial of Propranolol for Infantile Hemangiomas // Pediatrics 2011;128;P.259.

УДК: 618.146–006.6:612.017.1.014.1–085

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

М.А. МИРСАИДОВА, Д.Ф. ПОРСОХОНОВА, Ю.Н. ИСМАТОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МРУз

ХУЛОСА

БАЧАДОН БЎЙНИ ЛЕЙКОПЛАКИЯСИЛИ БЕМОРЛАРДА ЯЛЛИҒЛАНИШ ОЛДИ ЦИТОКИНЛАРНИНГ МИҚДОРИНИНГ БУЗИЛИШИНИ КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ

М.А. Мирсаидова, Д.Ф. Порсохонова, Ю.Н. Исматова

Бачадон бўйни лейкоплакияси билан оғриган беморларда, айникса, жинсий йўл орқали юқувчи инфекциялар билан кечганда яллиғланиш олди цитокинларининг бузилиши кузатилган. Лавомакс иммун тизимини тикловчи восита бўлиб, уни қўллаганда, ўрганилаётган цитокинлар дисбалансини тикланганлиги кузатилган.

Калит сўзлар: бачадон бўйни лейкоплакияси, яллиғланиш олди цитокинлари, иммун тизимини тиклаш.

SUMMARY

CORRECTION OF THE LEVEL OF CIRCULATING PRO-INFLAMMATION CYTOCINES IN PATIENTS WITH LEUKOPLARIYA OF THE CERVIX UTERI

M.A. Mirsaidova., D.F. Porsokhonova., Y.N. Ismatova

When kombined leukoplakia cervix uteri and sexually transmitted infections reported of violation of circulation pro-inflammation cytokines use of the drug Lavomax marked correction of the imbalance of cytokines

Keywords: leukoplakia cervix uteri, pro-inflammation cytokines, correction.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

М.А. Мирсаидова, Д.Ф. Порсохонова, Ю.Н. Исматова

При лейкоплакии шейки матки отмечаются более выраженные нарушения уровня провоспалительных цитокинов в сочетании с ИППП. Применение иммуномодулирующего препарата «Лавомакс» корригирует дисбаланс уровня изучаемых цитокинов.

Ключевые слова: лейкоплакия шейки матки, провоспалительные цитокины, иммунокоррекция.

Лейкоплакия — ороговение плоского многослойного эпителия шейки матки (гиперкератоз). При осмотре шейки матки с помощью влагалищных зеркал лейкоплакия определяется в виде тонкой белой пленки, ее локализация может быть различной, иногда она располагается на сводах влагалища. При кольпоскопическом исследовании лейкоплакии выявляется шероховатая, складчатая или чешуйчатая поверхность роговых наложений. При цитологическом исследовании мазков в большом количестве обнаруживаются безъядерные клетки плоского эпителия. При морфологическом исследовании обычно диагностируют две основные формы лейкоплакии: простую и с явлениями атипии клеточных элементов. Для лейкоплакии типичны нарушение процессов ороговения (дискератоз), утолщение базального и парабазального слоев эпителия; клеточный полиморфизм развит слабо.

Простая лейкоплакия характеризуется очагами кератинизации, которые кольпоцервикоскопически определяются в виде белых пятен с гладким или мелкозернистым рельефом, имеющих перламутровый блеск различной степени выраженности. Форма и размер пятен самые разнообразные, границы преимущественно четкие, извилистые, редко могут быть стертыми. Экзо- и эндоцервикс характеризуется выраженной гиперемией слизистой оболочки, наличием отека с возвышениями, появление которых обусловлено подлежащей соединительной тканью и лимфатическими фолликулами.

Можно предположить, что наличие ИППП может оказывать выраженное неблагоприятное воздействие на иммунную систему больных с неопластическими процессами в шейке матки и вызвать «запуск» как воспалительных реакций, так и процессов трансформации.

Известно, что клетки в организме человека продуцируют биологически активные коммуникационные молекулы. Медиаторы, продуцируемые клетками иммунной системы (лимфоцитами), получили название лимфокинов, клетками моноцитарно-макрофагального ряда — монокинов. Вне зависимости от клеток-продуцентов эти медиаторы называются цитокинами [2, 4, 6, 7].

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма.

Большое значение в регуляции противогрибковой и противовоспалительной резистентности принадлежит провоспалительным цитокинам, в первую очередь оказывающим влияние на функцию нейтрофилов и макрофагов. Немаловажную роль при этом оказывают ИЛ–6, ИЛ–8 и ФНО-α [1].

Однако роль циркулирующих цитокинов в течение лейкоплакии шейки матки изучена недостаточно.

Цель исследования. Изучить состояние уровня провоспалительных цитокинов у больных лейкоплакией шейки матки в сочетании с ИППП, коррекция выявленных нарушений препаратом «Лавомакс».

Материал и методы исследования. Исследования проводили у 33 больных с лейкоплакией шейки матки, из них у 18 в сочетании с ИППП. Из ИППП обнаружены: Chlamydia trachomatis — у 10, ureaplasma urealyticum — у 6, mycoplasma hominis — у 2 больных.

Цитокины в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для определения цитокинов использовали тест-системы, разработанные в ГосНИИ ОЧБ (С-Пб).

Результаты исследования статистически обрабатывали с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по прикладной программе «Excel-Office–2010» на компьютере Pentium IV.

Результаты исследования. Для оценки состояния цитокинового статуса у больных были изучены показатели ИЛ–6, ИЛ–8 и ФНО-α, так как при данной патологии именно эти цитокины подвергаются большему изменению. Они относятся к провоспалительным цитокинам и проявляют избирательную цитотоксичность в отношении некоторых опухолевых клеток, определяют развитие воспалительного процесса, развивающегося при внедрении микроорганизма в организм.

Результаты исследования показали (табл. 1), что у женщин с лейкоплакией шейки матки при поступлении в сыворотке крови наблюдается достоверное повышение концентрации ИЛ–6, ИЛ–8 и ФНО-α (188,33±3,99 пг/мл, 92,98±2,68 пг/мл и 34,69±2,07 пг/мл соответственно) по сравнению с данными контрольной группы (151,30±1,61 пг/мл, 52,42±0,85 пг/мл и 14,50±0,52 пг/мл соответственно).

Таблица 1

Некоторые показатели цитокинового статуса у женщин с лейкоплакией шейки матки (M±m)

Показатели цитокинового статуса	Контрольная группа, *n*=19	Женщины с лейкоплакией шейки матки, *n*=33
ИЛ–6, пг/мл	151,30±1,61	188,33±3,99*
ИЛ–8, пг/мл	52,42±0,85	92,98±2,68*
ФНО-α, пг/мл	14,50±0,52	34,69±2,07*

*p — достоверность данных по отношению к контролю; * p<0,001.*

Полученные данные свидетельствуют, что в целом у больных женщин наблюдается нарушение цитокинового статуса организма.

Далее были исследованы показатели цитокинов у женщин с лейкоплакией шейки матки в сочетании и без ИППП (табл. 2 и 3).

Таблица 2

Некоторые показатели провоспалительных цитокинов у женщин с лейкоплакией шейки матки без наличия ИППП (M±m)

Показатели цитокинового статуса	Контрольная группа, *n*=19	Больные женщины с лейкоплакией шейки матки без ИППП, *n*=15
ИЛ–6, пг/мл	151,30±1,61	177,15±5,84*
ИЛ–8, пг/мл	52,42±0,85	86,54±4,03*
ФНО-α, пг/мл	14,50±0,52	29,25±2,39*

p — *достоверность данных по отношению к контролю; *p<0,01.*

Таблица 3

Некоторые показатели провоспалительных цитокинов у женщин с лейкоплакией шейки матки, сочетанной с ИППП (M±m)

Показатели цитокинового статуса	Контрольная группа, *n*=19	Женщины с лейкоплакией шейки матки с ИППП, *n*=18
ИЛ–6, пг/мл	151,30±1,61	197,65±4,52*
ИЛ–8, пг/мл	52,42±0,85	98,34±3,16*
ФНО-α, пг/мл	14,50±0,52	39,21±2,86*

p — *достоверность данных по отношению к контролю; * — p<0,001.*

При изучении цитокинового статуса у женщин с лейкоплакией шейки матки в зависимости от наличия или отсутствия ИППП выявлено, что в обеих обследованных группах больных до начала лечения в сыворотке крови концентрация цитокина ИЛ–6 (177,15±5,84 пг/мл и 197,65±4,52 пг/мл соответственно), цитокина ИЛ–8 (86,54±4,03 пг/мл и 98,34±3,16 пг/мл соответственно) и ФНО-α (29,25±2,39 пг/мл и 39,21±2,86 пг/мл соответственно) по сравнению с данными группы контроля (151,30±1,61 пг/мл, 52,42±0,85 пг/мл и 14,50±0,52 пг/

мл соответственно) была статистически достоверно увеличена ($p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно). Выявленные изменения были также зависимы от наличия или отсутствия ИППП: меньшее нарушение цитокинов выявлено у больных лейкоплакией шейки матки без сочетания с ИППП.

Таким образом, лейкоплакия шейки матки протекает на фоне нарушения провоспалительных цитокинов ИЛ–6, ИЛ–8 и ФНО-α, уровень повышения которых зависит от наличия или отсутствия ИППП.

Исходя из того, что у женщин с лейкоплакией шейки матки, сочетанной с ИППП, выявляются изменения в цитокиновом статусе иммунной системы, в комплексную терапию был включен иммуномодулирующий препарат «Лавомакс».

«Лавомакс» — синтетическое низкомолекулярное соединение, обладающее иммуномодулирующим и противовирусным эффектом и способностью индуцировать интерферон при оральном введении. Препарат стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. Также имеются сообщения о его противоопухолевых и противовоспалительных свойствах.

Лавомакс назначали по одной таблетке (125 мг) один раз в день в течение 2 дней, затем по одной табетке каждые 48 часов (через день), на курс — 10 таблеток (1,25 г). При необходимости проводили 2–3 повторных курса до нормализации иммунного статуса, коррекции интерферонной недостаточности, устранения вирусной или другой инфекционной нагрузки.

Для сопоставления полученных данных больные были разделены на две группы. В первую группу (сравнения) вошли 15 больных, пролеченных традиционным методом с включением иммуномодулирующего препарата «Иммуномодулин». Вторая (основная) группа состояла из 18 больных, которым на фоне традиционной терапии для восстановления нарушений иммунной системы был назначен «Лавомакс».

Таблица 4

Сравнительный анализ влияния проводимой терапии на цитокиновый статус у женщин с лейкоплакией шейки матки (M±m)

Показатели цитокинового статуса	Метод терапии	
	традиционный, *n*=15	комплексный, *n*=18
ИЛ–6, пг/мл	190,61±4,29 / 185,34±4,10	186,44±6,48 / 169,83±5,44*
ИЛ–8, пг/мл	92,70±3,60 / 85,48±3,47	93,20±4,00 / 73,71±3,86*
ФНО-α, пг/мл	32,65±2,67 / 27,74±2,60	36,38±3,09 / 21,49±2,32*

Примечание: в числителе — данные до лечения; в знаменателе — после лечения; p — достоверность данных по отношению к показателям до лечения; * $p<0,05$.

Как видно из табл. 4, в сыворотке крови больных после традиционного метода лечения наблюдается лишь склонность к снижению содержания ИЛ–6, ИЛ–8 и ФНО-α по сравнению с данными до лечения ($p>0,05$). Это свидетельствует о том, что ожидаемого положительного результата в восстановлении выявленного дисбаланса в цитокиновом статусе больных женщин с лейкоплакией шейки матки не достигнуто.

Исследование влияния комплексного метода лечения на цитокиновый статус у больных женщин показало, что после окончания лечения данным методом в сыворотке крови концентрация цитокинов ИЛ–6, ИЛ–8 и ФНО-α достоверно снижалась по отношению к данным до лечения ($p<0,05$), однако они не доходили до показателей контрольного значения.

Далее было изучено влияние проводимых методов терапии на цитокиновый статус больных с лейкоплакией шейки матки без сочетания и в сочетании с ИППП.

Исследование влияния традиционной терапии на состояние цитокинового статуса у больных без сочетания с ИППП выявило (табл. 5), что у них в сыворотке крови после лечения концентрация ИЛ–6, ИЛ–8 и ФНО-α дала тенденцию к снижению по сравнению с показателями до лечения ($p>0,05$).

Таблица 5

Анализ влияния проводимой терапии на цитокиновый статус у женщин с лейкоплакией шейки матки без сочетания с ИППП (M±m)

Показатели цитокинового статуса	Метод терапии	
	традиционный, *n*=7	комплексный, *n*=8
ИЛ–6, пг/мл	186,35±5,39 / 181,04±4,83	169,11±9,29 / 162,03±9,14
ИЛ–8, пг/мл	86,28±5,56 / 79,10±5,42	86,76±6,15 / 67,04±5,67*
ФНО-α, пг/мл	29,54±4,05 / 24,01±3,81	29,00±3,02 / 17,07±2,08*

Примечание: в числителе — данные до лечения; в знаменателе — после лечения; p — достоверность данных по отношению к показателям до лечения; * $p<0,05$.

При применении комплексного метода терапии у больных данной группы в сыворотке крови после окончания лечения отмечалось достоверное снижение концентрации ИЛ–8 и ФНО-α по сравнению с данными до лечения ($p<0,05$) и в среднем они были равны (67,04±5,67 пг/мл и 17,07±2,08 пг/мл соответственно при 86,76±6,15 пг/мл и 29,00±3,02 пг/мл соответственно до лечения). Уровень ИЛ–6 был склонен к снижению ($p>0,05$).

У женщин с лейкоплакией шейки матки в сочетании с ИППП на фоне традиционного лечения в сыворотке крови отмечалась тенденция к

снижению концентрации ИЛ–6, ИЛ–8 и ФНО-α ($p > 0,05$) по сравнению с данными до лечения (табл. 6).

Исследование влияния комплексной терапии на состояние цитокинового статуса у женщин с лейкоплакией шейки матки в сочетании с ИППП показало, что у них в сыворотке крови после лечения выявлено достоверное снижение уровня ИЛ–6, ИЛ–8 и ФНО-α по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 6

Сравнительный анализ влияния проводимой терапии на цитокиновый статус у женщин с лейкоплакией шейки матки, сочетанной с ИППП (M ± m)

Показатели цитокинового статуса	Метод терапии	
	традиционный, *n* = 8	**комплексный, *n* = 10**
ИЛ–6, пг/мл	194,34 ± 6,55 / 189,10 ± 6,42	200,30 ± 6,40 / 176,06 ± 6,24*
ИЛ–8, пг/мл	98,32 ± 3,97 / 91,07 ± 3,68	98,36 ± 4,92 / 79,06 ± 4,84*
ФНО-α, пг/мл	35,38 ± 3,48 / 31,01 ± 3,35	42,28 ± 4,25 / 25,02 ± 3,53*

Примечание: в числителе — данные до лечения; в знаменателе — после лечения;
p — достоверность данных по отношению к показателям до лечения; * — $p < 0,05$.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют, что у больных лейкоплакией шейки матки отмечаются нарушения в цитокиновом статусе, особенно в сочетании с ИППП.

Разработанный комплексный метод лечения способствует восстановлению выявленных нарушений в цитокиновом статусе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриев Г.А. Инфекции, передаваемые половым путем. Качество лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем // Consilium Medicum. 2005. № 3. P. 197–200.
2. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. С-Пб: «Фолиант». 2008. 145 с.
3. Петров Р.В. Иммунология. — М.: «Медицина». 1983. 368 с.
4. Шульженко А.Е. Герпетические инфекции человека: перспективы диагностики и противовирусной терапии. Цитокины и воспаление. 2005. 1(3). С. 77–88.
5. Brown G.D., Netea M.G. Immunology of fungal infections. Springer. The Netherlands. 2007. 487 p.
6. Ishibashi Y., Sugita., Nishirama A. Cytokine secretion prolife of human keratiuocytes exposed to Malassezia yeasts // Immunol. Med. Microbiol. 2006. Vol. 48. № 3. P. 400–409.
7. Romani L. Immunity to Fungal infections // Nature Rev. Immunol. 2004. Vol.4. № 1. P. 1–13.

УДК: 618.2/.7:618. 396:618.3

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОГО АКУШЕРСТВА (обзор литературы)

Д.Р. САДИКОВА, Н. С. РАХМАТОВА

Ташкентская медицинская академия

ХУЛОСА

МУДДАТИДАН ОЛДИН ТУҒРУҚ ЗАМОНАВИЙ АКУШЕРЛИКНИНГ ДОЛЗАРБ МУАММОЛАРИДАН БИРИ (адабиёт шарҳи)

Д.Р. Садикова, Н. С. Рахматова

Муддатдан олдинги туғруқ амалий акушерлик муаммолари орасида асосий ўринни эгаллайди. Муддатдан олдинги туғруқ неонатал ўлимининг 65% ва болаликдаги асаб тизимининг бузилишларининг 50% га сабаб бўлади. Бундан келиб чиқиб муддатдан олдинги туғруқни ўз вақтида ташхислаш ва олдини олиш бугунги кундаги долзарб муаммолардан бири.

Калит сўзлар: акушерлик, муддатдан олдинги туғриқ, ҳомила кўтара олмаслик, профилактика, ташхис қўйиш.

SUMMARY

PREMATURE BIRTH, AS ACTUAL PROBLEM OF MODERN OBSTETRICS (review)

D.R. Sadikova, N.S. Rakhmatova

Among the most important problems of practical obstetrics is the problem of premature birth. Preterm birth is the cause of 65% of neonatal deaths and 50% of neurological disorders in childhood. In this regard, the timely diagnosis of the causes and prevention of premature birth at the moment are particularly relevant.

Keywords: obstetrics, premature birth, miscarriage, prevention, diagnosis.

РЕЗЮМЕ

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОГО АКУШЕРСТВА (обзор литературы)

Д.Р. Садикова, Н. С. Рахматова

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает проблема преждевременных родов, которые являются причиной 65% неонатальных смертей и 50% неврологических нарушений в детском возрасте. В связи с этим вопросы своевременной диагностики причин и профилактики ПР в данный момент становятся особенно актуальными.

Ключевые слова: акушерство, преждевременные роды, невынашивание беременности, профилактика, диагностика.

ВОЗ определяет преждевременные роды как самопроизвольное прерывание беременности в сроки от 22 до 37 недель, заканчивающееся рождением ребенка с массой тела от 500 до 2500 г. и ростом от 25 до 45 см.

В МКБ–10 это четко отрожено в кодах, определяющих данные состояния:

O60 — Preterm labour and delivery (преждевременная родовая деятельность и рождение);

O60.0 — Preterm labour without delivery (преждевременная родовая деятельность без рождения);

O60.1 — Preterm spontaneous labour with preterm delivery (преждевременная спонтанная родовая деятельность с преждевременным рождением);

O60.2 — Preterm spontaneous labour with term delivery (преждевременная спонтанная родовая деятельность с рождением в срок);

O60.3 — Preterm delivery without spontaneous labour (преждевременное рождение без родовой деятельности).

Проблема преждевременного прерывания беременности является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве [5]. Медицинская и социальная значимость этой проблемы очевидна при рассмотрении ее распространенности, неоднозначных и сложных подходов к терапии, частоты сопутствующих осложнений и неблагоприятных исходов беременности [4].

Проблема преждевременных родов занимает одно из первых мест в практическом акушерстве, так как именно преждевременные роды определяют уровень перинатальной смертности и заболеваемости. На долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней неонатальной смертности и 65–75% детской смертности. Мертворождаемость при преждевременных родах в 8–13 раз чаще, чем при своевременных [6, 8].

Дети, рожденные массой менее 1500 г, в 200 раз чаще умирают новорожденными и, если выживают, в 10 раз чаще имеют неврологические и соматические осложнения, чем дети, рожденные массой более 2500 г. [2, 7].

Известно, что преждевременные роды — полиэтиологичное заболевание. Основными причинами преждевременного прерывания беременности, по мнению отечественных и зарубежных авторов, являются социальные, инфекционные, эндокринные, иммунные, вспомогательные репродуктивные технологии с последующим формированием многоплодных беременностей, структурные аномалии шейки матки, тромбофилии различного генеза [5].

Более 50 % преждевременных родов, независимо от особенностей этиологических факторов, начинаются с преждевременного разрыва околоплодных мембран (ПРОМ) и несвоевременного излития околоплодных вод [3, 11]. ПРОМ представляет собой одну из наиболее важных проблем, так как в этой группе недоношенных детей высока перинатальная и ранняя неонатальная смертность [16].

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) — нарушение целостности оболочек плода и излитие околоплодных вод до начала родовой деятельности независимо от срока беременности [1]. Частота преждевременного разрыва плодных оболочек составляет 2–20 % всех беременностей и сочетается с 18–20 % перинатальной смертности. В 8–10 % ПРПО наблюдается при доношенной беременности, в 2–4 % — при одноплодной и 7–20 % — при многоплодной недоношенной беременности.

В целом, на долю ПРПО при недоношенной беременности приходится 20–40 %, что сочетается с 30–40 % преждевременных родов [9, 11, 12].

Несмотря на большое количество научных исследований, посвященных этой патологии, число преждевременных родов остается стабильным во всем мире [5].

Прегравидарная подготовка у женщин с невынашиванием беременности и преждевременными родами в анамнезе имеет большое значение для течения и исхода последующей беременности.

На сегодняшний день ведутся многочисленные работы, посвященные своевременной диагностике угрозы ПР. В 80-е гг. прошлого столетия были предприняты попытки по разработке методов прогнозирования развития ПР, однако их эффективность была менее 50 % [13, 14].

Преждевременные роды или выкидыш во втором триместре беременности в анамнезе являются фактором риска потери беременности в поздние сроки гестации в будущем. В исследовании, проведенном в Финляндии и включившем 41750 женщин, было показано, что у женщин с самопроизвольными выкидышами во втором триместре беременности в анамнезе выше в 1,4 раза риск повторного выкидыша, который возрастает в 5 раз после 16 недель гестации [15].

В связи с этим вопросы своевременной диагностики причин и профилактики преждевременных родов в данный момент становятся особенно актуальными [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е. и др. Клинические рекомендации «Преждевременный разрыв плодных оболочек» // Акушерство и гинекология. 2014. № 3. С. 18–27.
2. Года И.Б., Мельник Д.М., Максимова Т.А., Атласов В.О. Профилактика преждевременных родов после угрозы прерывания беременности во втором триместре // Амбулаторная хирургия. 2004. № 3. С. 11–4.
3. Козловская И.А. Особенности течения беременности у женщин с дородовым излитием околоплодных вод. В кн.: «Материалы IV съезда акушер-гинекологов Росии». — Москва. 2008. С. 225–226.
4. Малышкина А.И., Назарова А.О., Батрак Н.В., Жолобов Ю.Н., Козырина А.А., Кулиева Е.Ю., Назаров С.Б. Медико-социальная характеристика пациенток с привычным невынашиванием беременности // Российский вестник акушерства и гинекологии. 2014. № 6. С. 43–48.
5. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства // Акушерство и гинекология. 2012. № 8/2. С. 4–10.
6. Сидельникова В.М. Акушерская тактика ведения преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2000. № 5. С. 8–12.
7. Сидельникова В.М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2008. № 3. С. 43–47.
8. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. Руководство для врачей. — М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2006. 447 с.
9. Преждевременные роды. Клинический протокол. — М.:ФГУ «НЦ АГ и П им. В.И.Кулакова» 2010.
10. Сухорукова О.И. Профилактика преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2012. № 7. С. 21–25.
11. ACOG Commitee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet. Gynecol. 2007:109(4):1007–19.
12. American College of Obstetrics and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No.127: Management of preterm labor. Clinical management

guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet. Gynecol.2012;113(6):1308–17.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists: Preterm Labor. Washington, DC, ACOG. 1995.
14. Main D.M., Ricyardson D., Gabbe S.G. et al. Prospective evaluation of risk scoring system for predicting preterm delivery in black inner city women. Obstet Gynecol 1987;69:61–6.
15. Menula M.J., Niinimaki M., Suhonen S. et al. Young age and termination of pregnancy during the second trimester are risk fators for repeat second-trimester abortion. Am J Obstet Gynecol 2010;203:2:107.
16. Wolfensberger A., Zimmermann R., von Mandach U. Neonatal mortality and morbiditiy after aggressive long-term tocolysis for preterm premature rupture of the membranes: a methodologic review. Fetal Diagn. Ther. 2006; 21(4): 366–73.

УДК:616.523–085

К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

С.С. АРИФОВ, А.А. АБДУРАШИДОВ, Х.Т. ИСРАИЛОВ

Ташкентский институт усовершенствования врачей;
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

ОДДИЙ УЧУҚНИНГ ДАВОСИ МАСАЛАСИГА

С.С. Арифов, А.А. Абдурашидов, Х.Т. Исраилов

Мақолада оддий учуқнинг этиологияси, патогенези ва давоси бўйича замонавий илмий, амалий далиллар келтирилган

Калит сўзлар: оддий учуқ**,** давоси.

SUMMARY

ON THE QUESTION OF THE TREATMENT OF HERPES SIMPLEX VIRUS

S.S. Arifov, A.A. Abdurashidov, H.T. Isroilov

In this article modern scientific-practical dates of treatment of herpes simplex virus was described.

Keyword: herpes simplex virus, treatment.

РЕЗЮМЕ

К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

С.С. Арифов, А.А. Абдурашидов, Х.Т. Исраилов

В статье приведены современные научно-практические сведения о лечении простого герпеса.

Ключевые слова: герпес простой, лечение.

Герпес простой (син.: простой пузырьковый лишай) — хроническое рецидивирующее заболевание, проявляющееся пузырьковыми высыпаниями на коже и слизистых оболочках. Наряду с кожными изменениями в патологический процесс могут вовлекаться различные органы и системы организма.

В последние годы отмечается резкое увеличение числа серопозитивности к вирусу герпеса. Причины этого все еще остаются до конца неясными. Проведенные сероэпидемиологические исследования показали, что к 15-летнему возрасту примерно 83% детей, а в 30 лет и старше — более 90% населения имеют антитела к вирусу того или иного типа. По данным ВОЗ, простой герпес занимает 2-е место среди вирусных поражений человека, уступая лишь гриппу [1, 2, 3].

Возбудителем заболевания является вирус простого герпеса (ВПГ). Этот преимущественно дерматонейротропный ДНК-содержащий вирус обладает также тропизмом к некоторым другим тканям. Различают вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ–1, обычно вызывает орально-лабиальный герпес) и 2-го (ВПГ–2, часто вызывает поражение половых органов). ВПГ может быть возбудителем как генитальных, так и негенитальных форм заболевания [4, 6].

Клинические и экспериментальные исследования последних лет показали, что герпесвирусные инфекции могут вызвать различные неопластические процессы, патологии печени, головного мозга, предстательной железы, вторичное бесплодие. В связи с этим своевременное лечение данного заболевания позволит предупредить развитие вышеперечисленных осложнений.

Противовирусную терапию необходимо применять во всех случаях установления диагноза герпесвирусных инфекций. Ее целями являются облегчение выраженности симптомов болезни (зуд, боль, лихорадка, лимфоаденопатия), уменьшение продолжительности и выраженности выделения вируса в местах поражения, улучшение качества жизни пациентов, снижение риска передачи герпеса здоровому половому партнеру или новорожденному и ускорение разрешения клинических проявлений, предупреждение осложнений и уменьшение частоты рецидивов [1, 3, 6].

Показаниями к стационарному лечению являются: диссеминированная герпетическая инфекция; осложнения со стороны центральной нервной системы; непереносимость противовирусных препаратов [4].

Элиминация инфекции для предотвращения рецидивов может быть достигнута только в случае, если лечение химиопрепаратами начато в течение первых 24 часов после первичного инфицирования, что позволило бы предотвратить переход вируса в латентное состояние [1, 4].

Основным базисным лечением герпесвирусных инфекций является применение противовирусных препаратов — ацикловира, валацикловира, фамцикловира. Механизм действия ацикловира основан на взаимодействии синтетических нуклеозидов с репликационными ферментами герпесвирусов, их ингибировании и подавлении отдельных звеньев репродукции вирусов [2].

Тимидинкиназа герпесвируса в тысячу раз быстрее чем клеточная связывается с ацикловиром, поэтому препарат накапливается практически только в инфицированных клетках. Он малотоксичен для клеток человека, у него полностью отсутствуют цитотоксические, терратогенные и мутагенные свойства [4].

При простом герпесе ацикловир назначают внутрь по 200 мг 5 раз в сутки 7–10 дней или 400 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней. При рецидивирующей форме его рекомендуют по 400 мг 5 раз в сутки или по 800 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней или назначают валоцикловир по 300 мг 2 раза в день в течение 7 дней или по 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней. Ацикловир и его аналоги рекомендует также беременным как терапевтическое и профилактическое средство при неонатальной инфекции.

В 1987 г. был синтезирован валацикловир, который состоит из ацикловира и аминокислоты L-валина. В отличие от ацикловира — препарата I поколения валацикловир имеет исключительно высокую биодоступность, превышающую аналогичный параметр ацикловира в 3–5 раз. Кроме того, даже при пероральном применении его уровень в плазме крови достигает высоких значений, сравнимых со значениями, полученными при введении ацикловира в вену. Эта особенность позволяет доставлять проацикловир в неизмененном виде в плазму крови. Валацикловир метаболизируется в печени гидролазой и распадается на валин и ацикловир, последний, в свою очередь, обладает выраженным антивирусным эффектом. Кроме того, некоторая часть валацикловира гидролизуется в тонком кишечнике с высвобождением активной формы ацикловира. Особенности фармакокинетики данного препарата позволяют назначать его вне зависимости от приема пищи. Валацикловир выпускается в таблетках по 500 мг и 300 мг. Исследования, проведенные китайскими учеными, показали, что ежедневный прием валацикловира в дозе 500 мг два раза в день перорально в течение 5 дней не имеет отличий в эффективности лечения от валацикловира в дозе 300 мг, которую также принимали ежедневно перорально 2 раза в день, но в течение 7 дней. В связи с этим, возможно, при простом герпесе валацикловир (гиповин) может быть назначен в дозе 300 мг [1, 3, 5].

Лечение рецидивирующего простого герпеса более рационально проводить в сочетании с лейкоцитарным человеческим интерфероном (на курс 3–5 инъекций) или индукторами эндогенного интерферона. В межрецидивный период показаны повторные циклы противогерпетической вакцины, которую вводят внутрикожно по 0,2 мл через 2–3 дня, на цикл — 5 инъекций. Циклы повторяются не реже двух раз в год.

При выраженном подавлении Т-клеточного звена иммунитета необходимо назначить иммунотропные препараты (иммуномодулин, тималин, тактивин и др). Протефлазит одновременно обладает противовирусным (подавляет ДНК-полимеразу и тимидинкиназу вируса) и иммунокорригирующим свойством. Препарат применяют по 20 капель 2 раза в день в течение 25 дней.

Наружно при герпетической инфекции используют 0,25–0,5 %-ю банафтоновую, 1 %-ю тебрафеновую, 0,25–3 %-ю оксалиновую, 0,25–1 %-ю риодоксоловую мази, которые наносят на очаг поражения 4–6 раз в сутки в течение 7–10 дней. Хороший эффект отмечается от местного применения ацикловира (2,5 и 5 %-ая мазь) в течение 7 дней.

Обнадеживающие результаты получены при использовании 1 %-го крема «Пенцикловир» (Герпес-Стоп), который активен в отношении Herpes simplex (типы 1 и 2), Varicella zoster, вируса Эпштейна-Барра и ЦМВ. Крем применяется наружно каждые 2 часа в период бодрствования.

Пенцикловир является синтетическим аналогом ациклического гуанинового нуклеозида, который химически близок к ацикловиру и его сродство к вирусной ДНК–полимеразе на два порядка выше, чем у ацикловира. Он быстро переходит в форму пенцикловира трифосфат (активный пенцикловир). Пенцикловира трифосфат персисти-

рует в инфицированной клетке более чем 12 часов и эффективно блокирует репликацию вируса.

В отличие от ацикловира пенцикловир активен в отношении некоторых ацикловирорезистентных штаммов вирусов, более эффективен на поздних стадиях (папула, везикула), имеет более длительный внутриклеточный $T_{1/2}$ (7–20 ч), что обеспечивает более стойкий противовирусный эффект (у ацикловира 1 час) и применяется только местно.

Пенцикловир рекомендуется людям старше 12 лет, его наносят на высыпания с интервалом 2 часа. Лечение необходимо начинать как можно раньше (в продромальном периоде). Длительность лечения — 4 дня.

Препарат противопоказан при наличии гиперчувствительности к компонентам крема и детям до 12 лет. В период беременности и лактации применяется с осторожностью.

Опыт лечения вируса простого герпеса. Для изучения клинической эффективности перорального валацикловира (300 мг) и местного 1%-го крема «Герпес-Стоп» нами было проведено лечение 23 больных, страдающих герпесвирусной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса 1 и 2 типов: мужчин — 13, женщин — 10. Из них простым пузырьковым лишаем страдали 13 больных, генитальным герпесом — 10.

У 10 из 13 больных простым пузырьковым лишаем имела место типичная клиническая форма и у 3 больных отмечалось атипичное течение в виде эритемы и отека, но без формирования пузырьков.

У 5 больных процесс локализовался в области слизистой оболочки губ, у 4 — крыльев носа и у 3 — щек. 10 больных болели впервые, у 2 больных отмечался рецидив заболевания на том же месте.

Всем больным в качестве системного лечения назначили гиповин (валоцикловир) по 300 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Наружно больные применяли анилиновые красители (бриллиантовую зелень, фукорцин) и 1%-й крем «Герпес-Стоп» каждые 2 часа в период бодрствования.

В процессе лечения на 3–4-е сутки отмечалось значительное уменьшение боли и жжения, разрешение кожно-патологического процесса: пузырьки подсохли, образовались корки, которые на 8–9-й день отпали и не месте очага остались гипо- и гиперпегментированные пятна.

Из 10 больных генитальным герпесом 7 имели первичный эпизод, а 3 — рецидивирующий генитальный герпес со средней степенью течения (обострение 4–6 раз в году). Больным был назначен гиповин по 300 мг 2 раза в день в течение 7 дней, наружно — примочки анилиновых красителей (бриллиантовая зелень, фукорцин) и 1%-го крема «Герпес-Стоп» каждые 2 часа в период бодрствования.

Под влиянием проводимого лечения отмечалось улучшение кожно-патологического процесса, на 4–5 дни пузырьки подсохли, на 9–10 дни образовались чешуйки и корочки, после отпадания которых оставались де- и гиперпигментные пятна.

У больных с рецидивирующим генитальным герпесом разрешение кожно-патологического процесса происходило в более поздние сроки, т. е. на 2–3 дня позже, чем при первичном генитальном герпесе.

Ни у одного больного в процессе лечения каких-либо побочных эффектов не отмечено.

Таким образом, комбинированное назначение гиповина (валоцикловира) и крема «Герпес-Стоп» значительно повышает эффективность лечения в виде сокращения сроков разрешения элементов и субъективных ощущений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерматовенерология, 2010. / под ред. А.А. Кубановой. — М.: «ДЭКС-Пресс». 2010. 428 с.
2. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. Под ред. А. Кацамбас, Т.М. Лотти. Пер. с англ. — М.: «М ЕД-пресс-информ». 2008. 736 с.
3. Corey L., Wald A., Patel R. et al. Ones daily valocyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. N. Engl. J. Med 2004, 350(1); 11–20.
4. Халдин А.А., Самгин М.А. Простой герпес. Дерматологические аспекты. — М.: «М ЕД-пресс-информ». 2002. С. 6.
5. Цуньцзянь Чжоу, Ван Ли, Жао Сяньцай и др. Исследование случайным слепым методом лечения рецидивирующего генитального герпеса с различными дозами и курсами валацикловира // Китайский журнал дерматологии. 2007. Т. 40. № 5.
6. Hashido M., Lee F.K. et al. An epidemiologic study of Herpes simplex virus types 1 and 2 infection in Japan based on type-specific serological assays // Epidemiol Infect 1998; 120; 179–86.

УДК:618.164:616.9–022:616.6

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СУПРУЖЕСКИХ ПАР С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н.М. МАГЗУМОВА, Д.К. КОМИЛЖАНОВА, Н.Я. МАДРАХИМОВА

Ташкентская медицинская академия

ХУЛОСА

УРОГЕНИТАЛ ИНФЕКЦИЯЛИ ОИЛА ЖУФТЛИКЛАРИНИ ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ

Н.М. Магзумова, Д.К. Комилжанова, Н.Я. Мадрахимова

Ушбу тадқиқотнинг мақсади урогенитал тракт микст-инфекциясини босқичли даволашнинг эффективлигини аниқлаш эди. Урогенитал трактида сурункали аралаш инфекцияси бор, касаллик давомийлиги 3 ойдан 1 йилгача бўлган, 25 ёшдан 35 ёшгача бўлган 5 та оила жуфтлиги назорат остига олинди. Ҳамма беморларда жинсий аъзолари томонидан субъектив симптомлари ва яллиғланишнинг объектив белгилари мавжуд эди. Ўтказилган комплекс текширувлар натижасида қуйидаги ташхислар қуйилди: Аёлларда — бактериал вагиноз — 10 (20 %); эндоцервицит ва эрозия — 11 (22 %), сурункали вульвовагинит — 9 (18 %); эркакларда–60 % ҳолларда сурункали уретрит кузатилди. Анамнезидан 40та аёлда ҳомилани кўтара олмаслик ва репродуктив йўқотишлар, 5та аёлда бепуштлик аниқланди. Даволаш 3 босқичда ўтказилди. Урогенитал тракт патологиясида босқичли комплекс давонинг қўлланилиши патогенетик жиҳатдан эффективлиги аниқланди. Даволашнинг клиник ва микробиологик самарадорлиги 90–95 %ни ташкил этди.

Калит сўзлар: инфекция, урогенитал тракт, яллиғланиш,TORCH-инфекция.

SUMMARY

COMPREHENSIVE APPROACH TO MANAGEMENT OF MARRIED COUPLES WITH UROGENITAL INFECTION

N.M. Magzumova, D.K. Komoldjanova, N.Ya. Madrahimova

The aim of research was to evaluate efficiency of stage therapy of mix-urogenital tract infection. We observed 50 married couples with mixed chronic urogenital tract infection at the age 21–35 years and duration of disease from 3 months till 1 year. All patients had subjective symptoms and objective signs of genitalia inflammation. Results of research after complex examination revealed in females bacterial vaginosis — 10 (20 %), endocervicitis and erosion — 11 (22 %), chronic vulvovaginitis-9 (18 %); chronic urethritis in 60 % of cases in males. Forty women had missed abortion and reproductive disturbances, 5 women had infertility in history. Thus, therapy was held in 3 stages. The use of staged complex therapy in management of urogenital tract pathology has been approvable and efficient. Within the next and further clinical and microbiological effects were 90–95 %.

Keywords: infection, urogenital tract, inflammation, TORCH-infection.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ СУПРУЖЕСКИХ ПАР С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Н.М. Магзумова, Д.К. Комилжанова, Н.Я. Мадрахимова

В статье изучена эффективность поэтапного лечения микст-инфекций урогенитального тракта. Под наблюдением находились 50 супружеских пар со смешанной хронической инфекцией урогенитального тракта в возрасте от 21 до 35 лет и длительностью заболевания от 3 месяцев до года. Все больные имели субъективные симптомы и объективные признаки воспаления со стороны гениталий. По результатам проведенного комплексного обследования у женщин установлены бактериальный вагиноз (20 %), эндоцервицит и эрозия (22 %), хронический вульвовагинит (18 %); у мужчин в 60 % случаев отмечен хронический уретрит. В анамнезе у 40 женщин — невынашивание и репродуктивные потери, у 5 — бесплодие. Лечение проводилось в 3 этапа. Применение поэтапной комплексной терапии патологии урогенитального тракта оказалось патогенетически обоснованным и эффективным. Ближайшие и отдаленные клинический и микробиологический эффекты лечения составили 90–95 %.

Ключевые слова: инфекция, урогенитальный тракт, воспаление, TORCH-инфекция.

Инфекционные процессы в нижнем отделе половых путей являются одними из самых распространенных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Воспалительные заболевания мочеполовых органов, обусловленные патогенными и условно-патогенными микро-

организмами, продолжают оставаться серьезной проблемой в связи с возможностью развития тяжелых осложнений, связанных с репродуктивной функцией. Социальное значение обсуждаемых заболеваний обусловлено как снижением фертильности, увеличения репродуктивных потерь, так и увеличением прямых и непрямых затрат, связанных со снижением качества жизни больных. Известно, что частота воспалительных заболеваний гениталий резко возрастает с дебютом половой жизни, что, несомненно, свидетельствует о превалирующей роли в генезе этих заболеваний инфекций, передаваемых половым путем. Характерной особенностью этиологии воспалительных заболеваний нижнего отдела урогенитального тракта в последние годы является превалирование микст-инфекций (более чем в 67% случаев). Монокультуры аэробных и анаэробных микроорганизмов удается получить крайне редко, значительно чаще выделяются различные по составу микробные ассоциации. Патологический процесс, вызываемый ассоциациями микроорганизмов, не является суммой патологических составляющих отдельных инфекционных агентов. Отдельные инфекции в ассоциации способны приобретать новые, еще не изученные свойства. Общими чертами, характеризующими течение микст-инфекций урогенитального тракта, являются: высокая контагиозность, склонность к хронизации процесса, отсутствие стойкого иммунитета, возможность рецидива заболевания.

В последнее десятилетие на фоне широкого распространения хронических инфекционно-воспалительных процессов, увеличения числа иммунодефицитных состояний, роста числа инфекций, передающихся половым путем, все большее значение приобретают ассоциации микроорганизмов и активация условно-патогенной микрофлоры. Одно из проявлений этого процесса — бактериальный вагиноз — состояние дисбиоза влагалищного биотопа, характеризующееся высокой концентрацией облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и резким снижением числа или отсутствием молочнокислых бактерий в отделяемом влагалища с образованием «патологической биопленки».

Цель исследования. Изучение эффективности поэтапного лечения микст-инфекций урогенитального тракта.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 50 супружеских пар со смешанной хронической инфекцией урогенитального тракта в возрасте от 21 до 35 лет и длительностью заболевания от 3 месяцев до года. Все больные имели субъективные симптомы и объективные признаки воспаления со стороны половых органов. Клиническая картина до лечения у больных характеризовалась следующим образом: невыраженный болевой синдром — у 49 пациентов (98%); обильные выделения из половых путей с неприятным запахом — у 40 (80,6%), ощущение зуда — у 30 (60%); дизурические явления — у 15 (30%);

По результатам проведенного комплексного обследования были установлены диагнозы: бактериальный вагиноз — у 10 (20%); эндоцервицит и эрозия — у 11 (22%), хронический вульвовагинит — у 9 (18%) женщин; у мужчин отмечался хронический уретрит в 60% случаев. В анамнезе у 40 женщин отмечены невынашивание и репродуктивные потери, у 5 — бесплодие. Диагноз устанавливался на основании бактериологического, бактериоскопического метода исследования, иммуноферментного анализа до и после лечения с целью оценки эффективности проводимой поэтапной терапии. Супруги обследованных женщин при наличии каких-либо жалоб были направлены к дерматовенерологу или урологу. Следуя поставленным задачам поддержания репродукции, что послужило поводом для обращения наших пациенток за помощью в женскую консультацию, нами было проведено поэтапное лечение супружеских пар в зависимости от выявленной инфекции.

Методом лечения был избран комплекс, включающий в себя три этапа:

1-й этап: лечение бактериального вагиноза и вагинита с использованием препарата «Вольфуран» (состав: *нифурател* — 0,2 г; *вспомогательные вещества ядра таблетки:* крахмал — 0,06 г; полиэтиленгликоль 6000 — 0,015 г; тальк — 0,005 г; стеарат магния — 0,005 г) — по 1 таблетке (200 мг) 2 раза в день после еды в течение 7 дней (препарат принимали оба половых партнера). Выбор препарата обусловлен низкой токсичностью, кроме того, он имеет широкий спектр противомикробного, антипротозойного и противогрибкового действия в отношении возбудителей, вызывающих инфекции мочеполовой системы (Haemophilus vaginalis, Trichomonas vaginalis, Trichomonas foetus, Candida spp., Chlamydia trachomatis, Micoplasma, Ureaplasma erealyticum), высоко активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: (Pseudomonasaeruginosa, M. pyogenesaureus, E. coli, S. sonnei, S. paratyphy B, S. lutea, B. subtilis, B. cereusvar. mycoides, P. vulgaris, K. pneumoniae, S. typhi, M. lisodeikticus, N. catarralis, P. mirabilis, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Shigella spp., S. faecalis, Staphylococci, Staphilococcus epidermidis. Кроме того, дополнительным преимуществом препарата является то, что он не подавляет активность Lactobacillus acidophilus, эффективно сохраняя нормальную pH среду влагалища.

Местно женщинам рекомендовали суппозитории «Метостил» вагинально на ночь в течение 7 дней (состав: метронидазол — 200 мг; клотримазол — 160 мг; хлоргексидин ацетата — 8 мг,

который воздействует на бактериальные пленки при хронических формах заболеваний);

2-й этап: лечение назначалось в зависимости от вида возбудителя и чувствительности микрофлоры (соответственно результатам бакпосева) обоим супругам: при хламидиозе и уреаплазмозе — фторхинолоны II–III поколения или макролиды 7–10 дней; при кандидозе — дополнительно противогрибковые препараты.

3-й этап: лечение герпеса и ЦМВ проводили с применением «Гиповина» — 300 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Кроме того, учитывая нарушение биоциноза влагалища, после местной противовоспалительной терапии для восстановления влагалищной микрофлоры и образования «полезной биопленки» местно рекомендовали «Клазин» — вагинально через день №6 (состав: 90 мг полиметилен-мета-крезолсульфоновая кислота: обладает способностью окислять влагалищную среду на длительное время (48 часов), тем самым положительно воздействует на лактобациллы, способствует их росту и развитию, восстанавливая биоциноз влагалища, и не оказывает токсичного, тератогенного и мутагенного действия).

Бактериоскопию и бактериологическое исследование проводили через день после окончания второго этапа лечения, исследование на ИФА — через 30 дней после окончания третьего этапа лечения. Следует отметить, что в течение 3-этапного лечения супружеским парам рекомендовали использовать барьерный метод контрацепции до получения результатов анализа — мазка, бактериологического и ИФА исследований.

Результаты исследования. Бактериоскопия влагалищных мазков до лечения указывала на наличие у всех пациенток 3-ей и 4-ой степени чистоты влагалищной флоры. Так, мазки содержали лейкоциты и большое количество слущенного эпителия слизистой влагалища. ИФА диагностика свидетельствовала о наличии воспалительного процесса вирусного происхождения, так как титры содержания ЦМВ (60 %) и герпеса (40 %) в 4 раза превышали показатели лабораторного норматива. Лишь у 20 % женщин выявлены антитела, не превышающие более 4 раз.

При изучении результата бактериологических посевов из цервикального канала была обнаружена патогенная (St. aureus, Enterococcus, Strep. gemoliticum) и условно-патогенная (St. epidermidis 70 %, St. saprophyticus) микрофлора, а также Clamydia trachomatis, Ureaplasma urealytikum и Gardnerella vaginalis в изучаемой нами группе у 38 пациенток (76 %), в то же время Candida обнаружилась у каждой третьей. Изменения клинической картины заболевания при комплексном поэтапном лечении с использованием препаратов «Вольфуран» и «Метостил» выявлены относительно быстро. Через 2–4 дня от начала лечения больные отмечали снижение интенсивности болевого синдрома, быстро (в течение 3–4 дней) исчезали выделения из уретры и влагалища, ощущение зуда и жжения. На втором этапе лечение назначалось в зависимости от вида возбудителя и чувствительности неспецифической микрофлоры (соответственно результатам бактериологического посева) совместно обоим супругам. Побочные эффекты на всех этапах лечения данными препаратами в нашем исследовании зарегистрированы не были. В результате первого контроля эффективности лечения (ближайшие результаты через 10 дней с момента окончания лечения) клинический эффект наблюдался у 95 % пациентов. Под положительным клиническим эффектом подразумевалось либо полное, либо частичное разрешение симптомов, уменьшение количества лейкоцитов в цервикальном канале и отсутствие «ключевых» клеток во влагалище. При втором контроле эффективности лечения через 2 месяца после терапии клинический эффект был отмечен у 90 % больных. Исследования ИФА через 30 дней после завершения 3-го этапа лечения также показал высокую эффективность. Так, в 98 % случаев отмечалось снижение титра JgG до контрольных нормативов, что свидетельствовало о низкой авидности инфицирования и высокой эффективности лечения. На основании изучения данной выборки супружеских пар, инфицированных смешанной инфекцией урогенитального тракта, был сделан вывод, что применение поэтапной комплексной терапии патологии урогенитального тракта оказалось патогенетически обоснованным и эффективным. Ближайшие и отдаленные клинический и микробиологический эффекты лечения составили 90–95 %. Необходимо также отметить хорошую переносимость препаратов больными.

ВЫВОД

1. Использование препаратов «Вольфуран» и «Метостил» на первом этапе комплексного лечения хронических микст-инфекций урогенитальной сферы у супружеских пар является достаточно высокоэффективным и позволяет достичь стойкого клинико-микробиологического эффекта. Клинический и микробиологический эффекты лечения составили 95 %.

2. Поэтапное лечение герпеса и ЦМВ с применением гиповина по предложенной схеме также показал высокую эффективность. Местное применение клазина способствует восстановлению «полезной биопленки» и таким образом нормализует влагалищную микрофлору.

3. Комплексный поэтапный подход к проблеме лечения урогенитальных инфекций с использованием современных высокотехнологичных,

наиболее эффективных и наименее токсичных антибиотиков, а также «реабилитация» микробиоценоза гениталий являются наиболее востребованными в настоящее время.

4. Рассмотренный метод лечения показал высокую эффективность, хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов на этапе планируемой беременности и при наличии осложненного акушерско-гинекологического анамнеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белькова Ю.А. Инфекции, передающиеся половым путем, при беременности: влияние на ее исход, возможности профилактики и лечения // Фарматека. 2006. № 14.
2. Буданов П.В. Современное обоснование выбора метода лечения урогенитального хламидиоза у женщин // Эффективная фармакотерапия. 2007. № 3.
3. Вялов С.С. Алгоритмы диагностики. Практическое руководство. 3-е изд., доп. — М.: «М ЕДпресс-информ». 2011. 128 с.
4. Вялов С.С. Противомикробная терапия: алгоритмы выбора. Практическое руководство. 3-е изд. — М.: «М ЕДпресс-информ». 2012. 208 с.
5. Вялов С.С. и др. Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований. Учеб. пособие. 4-е изд., доп. — М.: «М ЕДпресс-информ». 2010. 176 с.
6. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. Инфекции, передаваемые половым путем. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. — М.: «Медиа Сфера». 2007. С. 448–513.
7. Морозов С.Ю. Иммунокоррекция и принципы ее применения // РМЖ. 2008. № 4.
8. Нестров И.М., Тотолян А.А. Иммунокорригирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы. — С-Пб., 2007.
9. Пахомова Е.В., Маркина О.К. Опыт использования виферона при герпесвирусных инфекциях у женщин. Исходы беременности и родов // Герпес. 2008. № 2.
10. Рахматуллина М.Р., Кубанова А.А. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызываемые генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации // ConsiliumMedicum. 2009. № 3.
11. Савичева А.М. Этиологическая диагностика и терапия репродуктивно значимых инфекций // Труд. пациент. 2007. Т. 5. № 1.
12. Таха В. Расширение терапевтических возможностей в лечении генитального герпеса // РМЖ. 2011. № 21.
13. Jaiyeoba O., Soper D.E. A practical approach to the diagnosis of pelvic inflammatory disease // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2011. № 753. P. 37.
14. Leyssens A., Vanhoenacker F.M., Libeer C. Pelvic inflammatory disease // JBR–BTR. 2011. Vol. 94. № 3. P. 128–9.
15. Taylor B.D., Haggerty C.L. Management of Chlamydia trachomatis genital tract infection: screening and treatment challenges // Infect. Drug Resist. 2011. № 4. P. 19–29.

УДК 616.5:835.3

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ЯИЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОДЕРМИТОМ В ПРОЦЕССЕ ИГЛОТЕРАПИИ

А.Б. ПАКИРДИНОВ, Ф.Ш. ХАМИДОВ, К.З. БОТИРОВ, А.А. КУЧКАРОВ

Андижанский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

НЕЙРОДЕРМИТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИ ИГНАТЕРАПИЯ БИЛАН ДАВОЛАШ ЖАРАЁНИДА ГИПОФИЗ-ТУХУМДОН ТИЗИМИНИНГ ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ

А.Б. Пақирдинов, Ф.Ш. Хамидов, К.З. Ботиров, А.А. Қўчкаров

15 ёшдан 35 ёшгача бўлган нейродермит билан огриган 42 та беморларда радиоиммунологик усулда қон плазмасидаги лютеинловчи гормон (ЛГ), фолликулани стимулловчи гормон (ФСГ), шунингдек экстрадиол миқдори аниқланади. Касаллик авж олган даврда барча беморларда менструациянинг фолликулин фазасида ҳам, лютеин фазасида ҳам лютеинловчи гормон концентрацияси контролдагиларга нисбатан пасайганлиги аниқланди. ФСГ концентрацияси нейродермит авж олганда менструациянинг фолликулин фазасида ўзгармаган, лютеин фазасида эса меъёрдан юқори бўлган. Эстрадиол миқдори барча беморларда менструация циклининг иккала фазасида ҳам, айниқса касаллик авж олган даврда анча пасайганлиги аниқланди.

Калит сўзлар: игнатерапия, лютеин гормони, фолликулостимулловчи гормон, эстрадиол.

SUMMARY

FUNCTIONAL STATUS GIPOFISARIS-OVARIALIS OF SYSTEM AT THE PATIENTS NEURODERMITIS IN PROCESS ACUPUNCTURAE

A.B. Pakirdinov, F.Sh. Chamidov, K.Z. Botirov, A.A. Kuchkarov

At 42 patients neurodermitis in the age of from 15 till 35 years. Radioimmunologiche by a method have studied the contents in plasma of blood Luteinisirium gormonae (LG), folliculinum gormonae (FCG), and also estradiolum. The concentration Luteinisirium gormonae during an aggravation at all patients was is authentically reduced in comparison with control, both in folliculinum, and in luteinisirium to a phase menstrual of a cycle. The concentration FCG in folliculinum fasae to a phase at an aggravation a neurodermitis did not differ from norm, and in luteinisirium to a phase exceeded norm. The contents estradiolum in plasma blut at all patients was considerably reduced in thou phases menstrual of a cycle, is especial at an aggravation of skin process.

Keywords: acupuncture, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol.

РЕЗЮМЕ

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ЯИЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОДЕРМИТОМ В ПРОЦЕССЕ ИГЛОТЕРАПИИ

А.Б. Пакирдинов, Ф.Ш. Хамидов, К.З. Ботиров, А.А. Кучкаров

У 42 больных нейродермитом в возрасте от 15 до 35 лет радиоимунологическим методом изучили содержание в плазме крови лютеинизующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также эстрадиола. Концентрация лютеинизирующего гормона в период обострения у всех пациенток была достоверно снижена по сравнению с контролем как в фолликулиновой, так и в лютеиновой фазе менструального цикла. Концентрация ФСГ в фолликулиновой фазе при обострении нейродермита не отличалась от нормы, в лютеиновой — превышала норму. Содержание эстрадиола в плазме крови у всех больных было значительно снижено в обеих фазах менструального цикла, особенно при обострении кожного процесса.

Ключевые слова: иглотерапия, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол.

Проблема нейродермита приобретает все большее значение в современной медицине. Рост заболеваемости в последнее десятилетие, хроническое, с частыми рецидивами, течение, недостаточная эффективность существующих методов лечения и профилактики ставят это заболевание в ряд наиболее актуальных проблем медицины. В связи с этим понятен большой интерес, проявляемый к немедикаментозным методам терапии [1, 3, 5, 6]. Одним из таких методов является иглотерапия [ИТ].

Важную роль в регуляции иммунобиологических и аллергических процессов играют нейроэндокринные механизмы, в том числе и гипофизарно-гонадная система, посредством которой реализуются многие защитно-приспособительные механизмы в условиях действия на организм различных аллергенов. В современной

литературе практически отсутствуют сведения о состоянии репродуктивной эндокринной системы при нейродермите у женщин, хотя связь заболевания с функциональным состоянием желез внутренней секреции не вызывает сомнений. Эта связь подтверждается зависимостью течения заболевания от функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы (пубертатный возраст, менструации, беременность, роды и пр.).

Учитывая недостаточную эффективность многих современных методов лечения нейродермита, актуальным является изыскание новых, патогенетически направленных методов терапии этого заболевания. Акупунктура, в основе лечебного действия которой лежат нейрорефлекторные механизмы, оказывает нормализующее влияние на центральную нервную систему и ее вегетативное звено, на аллергические и иммунологические процессы [2, 4], однако работ об использовании этого метода у больных нейродермитом мало.

Цель исследования. Изучение у больных нейродермитом функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы на фоне иглотерапии.

Материал и методы исследования. В разработку были включены 42 больных нейродермитом в возрасте от 15 до 35 лет: 20 со среднетяжелой степенью заболевания и 22 — с тяжелой. Одновременно изучена функция гипофизарно-яичниковой системы у 25 практически здоровых женщин того же возраста. О функциональном состоянии гипофизарно-яичниковой системы судили по содержанию в плазме крови в обеих фазах менструального цикла гипофизарных гормонов — лютеинизирующего гормона [ЛГ] и фолликулостимулирующего гормона [ФСГ], а также половых стероидных гормонов эстрадиола.

Содержания гонадотропных и женских половых стероидных гормонов — ФСГ, ЛГ и эстрадиола в плазме крови проводили радиоиммунологическим методом количественного определения гормонов — одним из наиболее чувствительных, специфических и универсальных, предложенным в 1960 г. R.S. Valowu, S.A. Berson. Чувствительность этого метода позволяет определить содержание гонадотропинов до 0,2 нг/мл.

Результаты исследования. В период обследования все больные нейродермитом в динамике находились под наблюдением гинеколога. Несмотря на выявленную зависимость течения нейродермита от функционального состояния репродуктивной системы, лишь у 12 (28,5 %) женщин при клиническом обследовании была обнаружена дисфункция яичников.

Для более объективной оценки функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы при нейродермите мы сочли необходимым отдельно проанализировать результаты содержания в крови гонадотропных и половых гормонов у 12 больных с клиническими проявлениями дисфункции яичников. В таблицах 1–3 приведены результаты определения в плазме крови в обеих фазах менструального цикла ЛГ, ФСГ и эстрадиола у 30 женщин, страдающих нейродермитом (I группа), и у 12 больных нейродермитом с клиническими проявлениями дисфункции яичников (II группа) в зависимости от периода заболевания.

У всех больных в период обострения заболевания концентрация *лютеинизирующего гормона гипофиза* (ЛГ) в плазме крови была достоверно снижена как в фолликулиновой ($P < 0,05$), так и в лютеиновой ($P < 0,05$) фазе менструального цикла. Степень снижения уровня ЛГ в плазме крови в обеих фазах менструального цикла у больных нейродермитом была примерно одинаковой (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация лютеинизирующего гормона гипофиза (мМЕ/мл) в плазме крови у больных нейродермитом, (M±m)

Клиническая группа больных	Фаза менструального цикла			
	фолликулиновая		лютеиновая	
	обострение	ремиссия	обострение	ремиссия
I	5,93±0,42 P<0,001	9,77±0,78 P<0,001	5,79±0,52 P<0,01	8,33±0,68 P<0,01
II	0,38±0,62 P<0,05	8,13±0,96 P<0,05	6,01±0,78 P<0,05	7,84±0,85 P<0,05
Контрольная группа	16,1±4,8 P_1<0,05 P_2<0,05	16,1±4,8 P_1>0,05 P_2>0,05	12,8±2,9 P_1<0,05 P_2<0,05	12,8±2,9 P_1>0,05 P_2>0,05

Примечание: P — достоверность различий между показателями периода обострения и ремиссии нейродермита;
P_1 — достоверность различий между показателями I группы больных и контрольной группы;
P_2 — достоверность различий между показателями II группы больных и контрольной группы.

В период ремиссии уровень ЛГ повышался, достигая нижней границы нормы. При этом у больных I группы степень его повышения по отношению к данным в период обострения заболевания была достоверно выше в обеих фазах менструального цикла.

Концентрация *фолликулостимулирующего гормона гипофиза (ФСГ)* в фолликулиновой фазе менструального цикла при обострении нейродермита у всех больных достоверно не отличалась от нормы. В период ремиссии наблюдалось увеличение концентрации ФСГ ($P < 0,05$) по отношению к периоду обострения, однако его количество не выходило за пределы нормальных значений. В лютеиновой фазе уровень ФСГ в период обострения нейродермита достоверно превышал норму, а в период ремиссии его концентрация еще более возросла ($P < 0,001$). При этом существенной разницы в содержании ФСГ у больных обнаружено не было (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация фолликулостимулирующего гормона (мМЕ/мл) в плазме крови у больных нейродермитом (M±m)

Клиническая группа больных	Фаза менструального цикла			
	фолликулиновая		лютеиновая	
	обострение	ремиссия	обострение	ремиссия
I	18,25±1,39 P<0,05	22,01±1,42 P<0,05	11,60±0,84 P>0,05	13,,36±0,75 P>0,05
II	18,77±2,09 P>0,05	22,58±3,75 P<0,05	10,68±0,73 P>0,05	15,26±1,77 P>0,05
Контрольная группа	14,2±5,1 P_1>0,05 P_2>0,05	14,2±5,1 P_1>0,05 P_2>0,05	7,5±1,5 P_1<0,05 P_2<0,05	7,5±1,5 P_1<0,01 P_2<0,01

Примечание: P — достоверность различий между показателями периода обострения и ремиссии нейродермита;
P_1 — достоверность различий между показателями I группы больных и контрольной группы;
P_2 — достоверность различий между показателями II группы больных и контрольной группы.

Содержание *эстрадиола* в плазме крови у больных нейродермитом было значительно снижено в обеих фазах менструального цикла. Наибольшая степень его снижения отмечалась при обострении заболевания. При этом наименьшее содержание эстрадиола в фолликулиновой и лютеиновой фазах наблюдалось у женщин с сопутствующей дисфункцией яичников.

В период ремиссии заболевания у всех больных недостоверно возростала концентрация экстрадиола по сравнению с данными в период обострения (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация эстрадиола (nмоль/л) в плазме крови у больных нейродермитом (M±m)

Клиническая группа больных	Фаза менструального цикла			
	фолликулиновая		лютеиновая	
	обострение	ремиссия	обострение	ремиссия
I	0,12±0,01 P>0,05	0,17±0,01 P>0,05	0,28±0,04 P<0,05	0,36±0,03 P<0,05
II	0,09±0,01 P>0,05 P_{1-2}< 0,05	0,13±0,03 P>0,05 P_{1-2}>0,05	0,13±0,01 P>0,05 P_{1-2}<0,001	0,20±0,06 P>0,05 P_{1-2}<0,05
Контрольная группа	0.32±0.02 P_1<0.001 P_2<0,001	0.32±0.02 P_1<0.001 P_2<0,001	0.62±0.02 P_1<0.001 P_2<0,001	0.62±0.02 P_1<0.001 P_2<0,001

Примечание: P — достоверность различий между показателями периода обострения и ремиссии нейродермита;
P_1 — достоверность различий между показателями I группы больных и контрольной группы;
P_2 — достоверность различий между показателями II группы больных и контрольной группы;
P_{1-2} — достоверность различий между показателями I–II групп больных.

Вывод: в результате проведенных исследований было выявлено, что у всех больных в период обострения нейродермита фолиликулиновая фаза менструального цикла характеризуется низким содержанием в крови ЛГ и эстрадиола, лютеиновая фаза — низкой концентрацией ЛГ. В период ремиссии заболевания в фолликулиновой фазе менструального цикла сохранялась выраженная гипоэстрогения.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных нейродермитом дисфункции гипофизарно-яичниковой системы, проявляющейся недостаточностью фолликулярного аппарата яичников, а также лютеиновой их недостаточностью. В обеих фазах менструального цикла отмечена недостаточность регулярных механизмов стероидогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Задорожый Б.А. Криотерапия в дерматологии. — Киев. 1985.
2. Беренбейн Б.А. Изменение некоторых физиологических и биохимических показателей у больных экземой и нейродермитом под влиянием рефлекторной терапии. Автореф. дис. к.м.н. — Москва. 1965. 19 с.
3. Кошелева И.В., Иванов О.Л., Куликов А.Г. и др. Озонотерапия как метод коррекции микроциркуляторных нарушений кожи у больных экземой // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003. №2. С. 35–45.
4. Мавров И.И. и др. К вопросу о применении рефлексотерапии в дерматологии. Тезисы докл. 4-го Республиканского съезда дерматовенерологов. Украины. — Харьков. 1988. С. 142–143.
5. Тарасенко Г.Н., Тарасенко Ю.Г., Патронов И.В., Кузьмина Ю.В.. К вопросу о терапии розацеа жидким азотом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003. №2. С. 58–60.
6. Улугходжаев Т.У.. Реабилитация детей и подростков с хроническими дерматозами при комплексном применении курортных факторов. Автореф. д.м.н. — Ташкент. 2006.

УДК: 618.146:616–006.6–036.3

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Д.Ю. ЮЛДАШЕВА, Г.А. АХМЕДОВА, У.Ж. АСКАРОВА, Е.М. АКОПОВА

Ташкентская медицинская академия

ХУЛОСА

БАЧАДОН БЎЙИНЧАСИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛ НЕОПЛАЗИЯСИ ЗАМОНАВИЙ ДИАГНОСТИКАСИГА ЁНДАШУВ

Д.Ю. Юлдашева, Г.А. Ахмедова, У.Ж. Аскарова, Е.М. Акопова

Цервикал интраэпителиал неоплазия (ЦИН) бачадон бўйинчаси ўсмаси ривожланишига сабаб бўлади. Интраэпителиал неоплазияни учта даражаси ажратилади: ЦИН I, дифференцияцияланмаган хужайралар базал мембранадан юзаки эпителийгача бўлган соҳада 1/3 қисмни эгаллайди, енгил дисплазияга тўғри келади, ЦИН II — бу соҳанинг 2/3 қисмини зарарланиши ўртача оғирликдаги дисаплазияга ва ЦИН III — эпителиал қатламнинг 2/3 дан ортик қисмининг зарарланиши оғир дисплазияга ва бачадон бўйинчаси усмасига мос келади.

Калит сўзлар: ЦИН, ПАП-суртма, биопсия, кольпоскопия, ОПВ-тест.

SUMMARY

THE MODERN APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

D.Yu. Yuldasheva, G.A. Akhmedova, U.J. Askarova, E.M. Akopova

Cancer of the cervix is preceded by cervical intraepithelial neoplasia (CIN). In similar terminology, the original lesions were divided into three stages: CIN I, comprising undifferentiated cells over one third of the distance from the basement membrane to the surface of epithelial dysplasia corresponds light, CIN II — for two-thirds of this distance corresponds to moderate dysplasia and CIN III — on for more than two-thirds of the thickness of the epithelial layer corresponds to severe dysplasia and cancer in situ.

Keywords: CIN, PAP smear, biopsy, colposcopy, HPV-test.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Д.Ю. Юлдашева, Г.А. Ахмедова, У.Ж. Аскарова, Е.М. Акопова

Раку шейки матки предшествуют цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН). В оригинальной терминологии подобные поражения были подразделены на три стадии: ЦИН I (включающая недифференцированные клетки на протяжении 1/3 расстояния от базальной мембраны до поверхности эпителия) соответствует легкой дисплазии, ЦИН II (на протяжении 2/3 этого расстояния) — умеренной дисплазии и ЦИН III (на протяжении более чем 2/3 толщи эпителиального пласта) — тяжелой дисплазии и раку in situ.

Ключевые слова: ЦИН, ПАП-мазок, биопсия, кольпоскопия, ВПЧ-тест.

Рак шейки матки (РШМ) занимает 2-е место по распространенности среди онкологических заболеваний в мире и 1-е среди причин женской смертности от рака в развивающихся странах [17].

По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев РШМ, в Российской Федерации в последние годы заболеваемость составляет 10,8 на 100 тыс. женского населения, смертность — 5 на 100 тыс. женщин. [1, 18, 19, 20].

В Узбекистане с каждым годом заболеваемость и смертность от этого грозного заболевания также увеличиваются. Самое актуальное заключается в том, что погибают женщины-матери в возрасте от 25 до 50 лет, что сказывается на полноценности семей и гармоничном воспитании детей. В результате проведения профилактических обследований и скрининг-проверок по раку шейки матки за последние годы процент выявления болезни на I и II стадиях увеличился почти в два раза.

Реальной профилактикой РШМ является своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний [21]: Морфологические изменения шейки матки, представляющие собой предраковые состояния шейки матки, обозначаются как плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (ПИП), цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН) или дисплазии.

Ведущей этиологической концепцией рака шейки матки признана вирусная теория, центральное место в которой занимает вирус папилломы человека (ВПЧ), обладающий наибольшим онкогенным потенциалом и являющийся основным экзогенным фактором цервикального канцерогенеза [21].

Среди эндогенных модифицирующих факторов в генезе малигнизации эпителия шейки матки важную роль играет иммунная система, так как иммунодефицит является обязательным компонентом любой вирусной инфекции [22, 23, 24]. Изучению состояния местного иммунитета при ЦИН посвящены немногочисленные работы [25, 23, 26]. К эндогенным факторам возникновения ЦИН относится и дисгормоноз, малоизученный отечественными и зарубежными учеными [22, 27, 28].

Раку шейки матки предшествуют цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN). В оригинальной терминологии подобные поражения подразделены на три стадии: CIN I (включающая недифференцированные клетки на протяжении 1/3 расстояния от базальной мембраны до поверхности эпителия) соответствует легкой дисплазии; CIN II (на протяжении 2/3 этого расстояния) — умеренной дисплазии и CIN III (на протяжении более чем 2/3 толщи эпителиального пласта) — тяжелой дисплазии и Cainsitu. Объединение тяжелой дисплазии и Cainsitu в одну категорию было оправдано ввиду сложности их дифференцировки [2].

В диагностике предраковых заболеваний и РШМ применяются следующие методы: клинико-визуальный метод, кольпоскопия, молекулярно-биологические методы исследования (ПЦР или DIGENE-тест), цитологическое исследование мазков и гистологическое исследование прицельно взятого биоптата шейки матки.

Диагноз интраэпителиальной неоплазии базируется на семи морфологических критериях: увеличение размера ядра; изменение формы ядра; увеличение плотности ядерной окраски; ядерный полиморфизм; увеличение митозов; атипичные митозы; нарушение или отсутствие созревания [3].

Заподозрить CIN позволяет цитологическое исследование, обеспечивающее возможность ранней диагностики предраковых состояний рака шейки матки и позволяющее оценить в динамике эффективность проводимой терапии. Точность цитологического теста вариабельна и зависит от многих факторов, таких как методика и техника приготовления мазков, квалификация лаборанта. Считается, что до 30 % случаев рака шейки матки развивается у женщин, которые регулярно проходили цитологический скрининг, при этом забор материала или интерпретация результатов были ошибочными, т. е. давали ложноотрицательные результаты [4].

Цитологическое исследование в настоящее время — один из экономически выгодных методов. Однако следует принимать во внимание, что чувствительность его составляет 58 %, а специфичность 69 % [5].

Очень важным является обнаружение в мазке как плоских, так и эндоцервикальных и метапластических клеток. Это подтверждает, что была захвачена зона трансформации, являющаяся зоной максимального риска развития РШМ. В последние годы во многих странах используются цитологические классификации, включающие широкий спектр патологических изменений шейки. Наиболее распространенной из них является классификация, разработанная в г. Бетесда (США) в 1988 г. — The Bethesda System (TBS).

В классификации выделяют плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени (squamous intraepithelial lesions low and highgrade — LSIL и HSIL) и инвазивный рак. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени включают изменения, связанные с папилломавирусной инфекцией и слабой дисплазией (CIN I), высокой степени — умеренную дисплазию (CIN II), тяжелую дисплазию (CIN III) и внутриэпителиальный рак. Для обозначения клеточных изменений, трактовка которых затруднена, введен термин ASCUS (Aatypical squamous cell so fun determined significance). Клетки плоского эпителия с атипией неясного значения ASCUS у женщин репродуктивного возраста характеризуются определенными критериями. Наиболее принципиальным является размер ядра в сравнении со средним размером ядра плоской клетки или плоской метаплазированной клетки. Размеры ядра клетки ASCUS в 2,5–3 раза больше среднего размера плоской клетки или в 1,5 раза больше ядра зрелой метаплазированной клетки. Если в мазке найдены клетки типа ASCUS, риск обнаружить при гистологическом исследовании CIN II–III составляет 10–20 %, инвазивного рака — 0,1 % [6].

Терминологическая система Бетесда

Адекватность образца:

— удовлетворительный (наличие или отсутствие компонента эндоцервикса/зоны трансформации;

— неудовлетворительный (указать причину).

Интерпретация/результат исследования

1. Негативный в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности:

— микроорганизмы: Trichomonasvaginalis; Candida; изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу; бактерии, морфологически соответствующие Actinomyce ssp.; клеточные изменения, соответствующие герпесвирусной инфекции;

— другие доброкачественные признаки: реактивные клеточные изменения, связанные с воспалением, радиацией, ВМС; железистые клетки; атрофия.

2. Атипии плоских клеток:

— атипические клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US) или атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL (ASC-H);

— низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL): ВПЧ-эффект, легкая дисплазия, CINI;

— высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL): умеренная дисплазия, тяжелая дисплазия, CIN II, CIN III, Cainsitu;

— плоскоклеточная карцинома.

3. Атипии железистых клеток:

— атипичные железистые клетки (AGC): эндоцервикальные, эндометриальные или неопределенные (NOS);

— атипичные железистые клетки, похожие на неопластичные: эндоцервикальные, эндометриальные или неопределенные (NOS);

— эндоцервикальная аденокарцинома insitu (AIS);

— аденокарцинома.

Все большее применение в клинической практике находит новая технология приготовления цервикальных образцов — *жидкостная цитология*. Преимуществом данного метода является уменьшение количества артефактов, связанных с высушиванием образцов, возможность избежать загрязнения проб эритроцитами, воспалительным экссудатом, что обеспечивает высокое качество препаратов. Жидкостная цитология улучшает качество образцов и является более чувствительным методом при более или менее идентичной специфичности по сравнению с традиционным цитологическим исследованием [7, 8].

Кольпоскопия является одним из ведущих методов обследования больных с патологией шейки матки. В настоящее время для интерпретации кольпоскопических картин используется Международная классификация кольпоскопических терминов, одобренная на 14 Всемирном конгрессе Международной федерации по кольпоскопии и цервикальной патологии (IFCPC), состоявшемся в июле 2011 г. в Рио-де-Жанейро. Одним из важнейших критериев информативности кольпоскопического исследования является возможность визуализации зоны стыка эпителия. В новой номенклатуре зона трансформации (ЗТ) делится на 3 типа: ЗТ I типа визуализируется полностью; ЗТ II типа визуализируется не полностью, имеет эндоцервикальный компонент; ЗТ III типа полностью не визуализируется. В новой классификации различают тонкий и плотный ацетобелый эпителий. Тонкий ацетобелый эпителий может быть признаком как плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени, так и незрелой метаплазии, реактивных изменений эпителия. Плотный ацетобелый эпителий характерен для плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести. Пунктуация и мозаичность представляют собой проявления атипической васкуляризации эпителия и могут быть проявлением различных состояний: воспаления, быстро растущего метапластического эпителия, CIN, рака шейки матки. Нежная мозаика и пунктуация, очень тонкие, неинтенсивные, часто сопровождают процессы метаплазии. Грубая мозаика и пунктуация по виду напоминают булыжную мостовую и характеризуют интраэпителиальные неоплазии высокой степени тяжести. К неспецифическим признакам аномальной кольпоскопической картины относятся лейкоплакия, эрозия и характер окрашивания эпителия раствором Люголя. Атипия сосудов является основным признаком при подозрении на инвазию и проявляется в виде хаотически расположенных не анастомозирующих сосудов причудливой формы [9].

Кольпоскопическое исследование обладает невысокой прогностической ценностью — 64,6 % при чувствительности 88,4 %, специфичности 43,2 %. Наиболее специфичными признаками являются ацетобелый эпителий (прогностическая ценность — 91,7 %), йодпозитивная мозаика и пунктуация (77,8 %), атипическая зона трансформации (77,4 %) [10].

Биопсия шейки матки при кольпоскопии необходима во всех случаях, поскольку гистологическому исследованию экзоцервикса в диагностике предраковых процессов принадлежит решающее значение. Для получения достоверных результатов рекомендуется проводить прицельную биопсию под контролем кольпоскопа из пораженных участков шейки матки. Считается, что кольпоскопически ориентированная биопсия повышает точность диагностики ЦИН на 25 %. Некоторые авторы рекомендуют брать несколько образцов ткани шейки матки, особенно при наличии множественных кольпоскопически неоднородных очагов. Эндоцервикальный соскоб исследуется наряду с биопсией шейки матки при ряде патологических состояний, когда требуется дополнительная информация о состоянии цервикального канала (неудовлетворительная кольпоскопия, во всех случаях HSIL) [10].

Существует биопсия двух видов: *точечная* (прицельная, punch-biopsy) и *эксцизионная* (расширенная, excisionalbiopsy). При этом показано, что чувствительность прицельной биопсии ниже на 50 % по сравнению с петлевой электроэксцизией. В то же время прицельная биопсия вызывает меньше осложнений последующей беременности, чем петлевая электроэксцизия [11].

Подтверждение этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ привело к тому, что диагностика папилломавирусной инфекции стала рассматриваться как важнейший элемент скрининга и профилактики этого заболевания [12].

В скрининговых программах можно использовать только стандартизованные тесты, удов-

летворяющие определенным требованиям чувствительности, специфичности, воспроизводимости. ВПЧ-тест должен выявлять по меньшей мере 13 типов ВПЧ высокого онкогенного риска. ПЦР в реальном времени — метод, позволяющий определять концентрацию вируса в цервикальном эпителии; технология амплификации нуклеиновых кислот выявляет мРНК генов Е6 и Е7 ВПЧ.

На основании данных, полученных во многих крупных международных исследованиях, были сформулированы следующие рекомендации по применению теста на ВПЧ в скрининге рака шейки матки:

— в первичном скрининге у женщин старше 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием или в качестве самостоятельного теста;

— при ведении пациенток с ASCUS;

— для мониторинга терапии цервикальных поражений высокой степени — CIN II, CIN III, Cainsitu, инвазивный рак [9].

Обзор исследований, проведенных с целью оценки диагностических характеристик цитологического исследования и тестирования на ВПЧ, показал, что:

— чувствительность ВПЧ-тестирования (88–100 %) значительно превышает чувствительность цитологического метода (68–86 %);

— специфичность ВПЧ-тестирования (68–97 %) немного уступает специфичности цитологического исследования (78–99 %);

— чувствительность и прогностическая значимость отрицательного теста на ВПЧ в сочетании с отрицательным результатом цитологического теста приближаются к 100 % [9].

Попытки усовершенствовать раннюю диагностику рака шейки матки в настоящее время сосредоточены на поиске генов зараженной вирусом клетки — хозяина, экспрессия которых в дисплазиях и карциномах необратимо меняется под действием онкобелков вируса.

Установлено, что окрашивание p16INK4a-специфическими антителами в дополнение к традиционному гистологическому анализу значительно превышает вероятность совпадения мнений гистологов при решении вопроса о стадии дисплазии. Использование p16INK4a как иммуногистохимического маркера может способствовать уменьшению ложноотрицательной и ложноположительной интерпретации биопсии и таким образом значительно повысить эффективность гистологического метода исследования в отношении раннего выявления РШМ [14].

Важный метод профилактики рака шейки матки — проведение тотального цитологического скрининга женского населения. Основываясь на опыте различных стран по организации скрининга рака шейки матки, предлагаются следующие рекомендации для проведения профилактических программ в России: возраст начала скрининга — 25 лет; возраст, в котором нецелесообразно продолжать скрининг — 65 лет; интервалы проведения скрининга — каждые 3 года у женщин моложе 50 лет и каждые 5 лет у женщин в возрасте 50–65 лет [9].

Несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении ЦИН проблема далека от разрешения, поскольку частота перехода дисплазии в преинвазивную карциному колеблется от 40 до 64 %. [22, 23, 27, 29]. Это связано с отсутствием единых подходов в диагностике, отсутствием разработанных унифицированных алгоритмов лечения.

В связи с вышеизложенным становится очевидной необходимость дальнейшего изучения этиопатогенетических факторов, клинических проявлений, морфологических особенностей доброкачественных заболеваний и ЦИН для разработки унифицированных алгоритмов диагностики и оптимизации лечения.

Таким образом, приведенные литературные данные свидетельствуют, что проблеме РШМ и предшествующим ему процессам посвящено значительное количество исследований, в которых рассматриваются эпидемиологические, клинические, морфологические, молекулярно-биологические аспекты этой сложной формы онкологической патологии гениталий. Установлен значительный спектр цитологических изменений в многослойном плоском эпителии под воздействием разных инфекционных факторов: гиперплазии эпителия, паракератоза, акантоза, гиперплазии базального и парабазального слоев; в слизистой оболочке эндоцервикса, плоскоклеточной метаплазии цилиндрического эпителия. Вместе с тем, некоторые вопросы не имеют окончательного ответа в связи с противоречивыми результатами исследований и отсутствием единого мнения относительно патогенеза РШМ, факторов риска дальнейшей прогрессии CIN — от CIN I в CIN III и Cainsitu. Учитывая, что современным и новым направлением исследований является превентивная медицина, решение указанных вопросов имеет большое клиническое значение для определения факторов риска развития предрака и РШМ, а также разработки принципов индивидуальной профилактики этих форм патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альвианская Н.Е. Клинико-анатомические основы оптимизации терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 и 2 степени. Автореф. дис. к.м.н. — Челябинск. 2005. 22 с.
2. Richart R.M. Cervical Intraepithelial neoplasia // Pathol. Ann. 1973. Vol. 8. P. 301–328.
3. Reagan J.W., Seidermand I.L., Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma In situ and

dysplasia or typical hyperplasia of the uterine cervix // Cancer. 1983. Vol. 6. P. 224–235.
4. Nuovo J., Melnikow J., Howell L.P. New tests for cervical cancer screening // Am. Fam. Physician. 2001. Vol. 64. № 5. P. 780–786.
5. World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. — Geneva: WHO, 2006. http: // www.who.int/ reproductive-health/publications/cervical_cancer_gep/text.pdf.
6. Solomon D., Davey D., Kurman R. et al. The 2001 Bethesda System. Terminaligy for reporting results of cervical cytology // JAMA. 2002. Vol. 16. P. 2114–2118.
7. Arbyn M., Bergeron C., Klinkhamer P. et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 111. № 1. P. 167–177.
8. Ronco G., Segnan N., Giorgi-Rossi P. et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial // J. Natl. Cancer. Inst. 2006. Vol. 98. № 11. P. 765–774.
9. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. — М.: «МЕДпресс-информ». 2012. 192 с.
10. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. — М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2010. 240 с.
11. Фролова И.И., Бабиченко И.И. Клинико-морфологические исследования дискератозов и предрака шейки матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003. Т. 2. № 3. С. 19–24.
12. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — Москва, 2004. 179 с.
13. Narisawa-Saito M., Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: roles of E6 and E7 proteins // Cancer Sci. 2007. Vol. 98. № 10. P. 1505–1511.
14. Omori M., Hashi A., Nakazawa K. et al. Estimation of prognoses for cervical intraepithelial neoplasia 2 by p16INK4a immunoexpression and high-risk HPV in situ hybridization signal types // Am. J. Clin. Pathol. 2007. Vol. 128. № 2. P. 208–217.
15. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. В помощь практикующему врачу. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. 192 с.
16. Аполихина И.Н. и др. Фотодинамическая терапия у женщин с папилломавирусной инфекцией // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. № 1. С. 28–34.
17. Парфенова Г.В. Эндокринно-иммунные изменения у больных с эктопией шейки матки в сочетании с хроническим цервицитом на фоне гепатита В и С // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2006. № 2. С. 61–63.
18. Байрамова Г.Р. Тактика ведения пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом и патологией шейки матки // Патология шейки матки. Генитальные инфекции. 2005. № 1. 1. С. 34–38.
19. Кицина В.У. Комплексное лечение патологии шейки матки, обусловленной ВОТ, с применением С02-лазерной вапоризации и комплекса эндогенных цитокинов // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. 1999. Т.2. С. 25–29.
20. Cuzick J. HPV testing In cervical screening // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. 2001. Vol. 10. P. 33–36.
21. Кропанева В.В. и др. Некоторые особенности клинического течения и лечения дисплазий шейки матки в зависимости от возраста // Журнал акушерства и женских болезней. 2001. Выпуск 1. Т.XLX. С. 47–49.
22. Аскина Л.Р. Оптимизация хирургического лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, сочетающихся с несостоятельностью связочного аппарата и мышц тазового дна. Автореф. дис. к.м.н. — Уфа. 2002. 25 с.
23. Берек Д. и др. Гинекология по Эмилю Новаку. Пер. с англ. — М.: «Практика». 2002. С. 280–304.
24. Иванян А.Н. и др. Папилломавирусные инфекции шейки матки как фактор женского бесплодия // Гинекология. 2003. Т.5. № 7. С. 170–171.
25. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Видовой состав и некоторые биологические свойства лактобацилл при различных состояниях микроэкологии влагалища // Акушерство и гинекология. 2000. № 4. С. 26–28.
26. Boon M.E., Schreiner-Kok P.G. et al. II Cancer. 2001. Vol. 93. P. 178.
27. Тенбекова В.С. Обоснование и реализация реабилитационных мероприятий у женщин репродуктивного возраста с опущением внутренних гениталий и предраковыми заболеваниями шейки матки. Автореф. дис. к.м.н. — Уфа. 2003. 25 с.
28. Иванян А.Н. Оптимизация лечения поражений наружных половых органов вирусом папилломы человека // Мать и дитя. — М.: «М ЕДИ Экспо». 2006. С. 340–341.

УДК:616.594.14–085.26

ПАНТОГАР В ТЕРАПИИ АЛОПЕЦИЙ

А.Б. РАХМАТОВ, И.Р. РАХИМОВ, Д.Т. РАВШАНОВА, И.А. ЮСУПОВ, О.А. ХУЖАМБЕРДЫЕВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз;
Самаркандский областной кожно-венерологический диспансер

ХУЛОСА

АЛОПЕЦИЯ ТЕРАПИЯСИДА ПАНТОГАР

А.Б. Рахматов, И.Р. Рахимов, Д.Т. Равшанова, И.А. Юсупов, О.А. Хужамбердиев

Алопециянинг ҳар хил шакллари билан оғриган беморларнинг даво муолажасида «Пантогар» дори воситасиниқуллаш, трихоскопия усулида тасдиқланиб, 2–3 ой мобайнида клиник самарага эга бўлинди.

Калит сўзлар: алопеция, трихоскопия, пантогар.

SUMMARY

PANTOGAR IN THE THERAPY OF ALOPECIA

A.B.Rakhmatov, I.R. Rakhimov, D.T.Ravshanova, I.A.Yusupov, O.A.Hujamberdiev

The use of preparation «Pantogar» in the therapy of 32 patients with various forms of alopecia allowed achievement during treatment for 2–3 months of the clinical effect confirmed by the method of trichoscopy.

Keywords: alopecia, trichoskopy, pantogar.

РЕЗЮМЕ

ПАНТОГАР В ТЕРАПИИ АЛОПЕЦИЙ

А.Б. Рахматов, И.Р. Рахимов, Д.Т. Равшанова, И.А. Юсупов, О.А. Хужамбердыев

Использование препарата «Пантогар» в терапии 32 больных с различными формами алопеций позволило в течение 2–3 месяцев получить клинический эффект, подтвержденный методом трихоскопии.

Ключевые слова: алопеция, трихоскопия, пантогар.

Заболевания волос до настоящего времени представляют актуальную проблему для дерматокосметологии, в первую очередь связанную с высокой распространенностью алопеций, недостаточной изученностью патогенетических механизмов, вследствие чего не во всех случаях применяемые лекарственные препараты способны оказывать терапевтический эффект [1, 2, 6, 7, 14]. Косметический дефект, вызванный патологией волос, приводит к развитию тяжелых депрессивных состояний, образуя тем самым необычный порочный круг, отягощающий течение дерматоза [1, 6]. Доля больных с патологией волос, обращающихся за лечебной помощью, составляет около 5–10% больных дерматозами. Заболевание одинаково распространено среди лиц мужского и женского пола и может возникать в любом возрасте, но в основном в 20–50 лет [1, 2, 7].

Андрогенная алопеция характеризуется поредением и истончением волос преимущественно в теменной, макушечной областях под влиянием андрогенов [1, 6, 12, 17]. У больных выделяют андрогензависимые (теменная область) и андрогеннезависимые (затылочная область) участки волосистой части головы, где и проводятся разнообразные исследования, в частности, трихоскопия [4, 5, 13, 15]. При андрогенной алопеции обращается внимание на плотность роста волос и их количество на см² (в норме — 190–350 единиц). Андрогенная алопеция сопровождается прогрессирующим переходом терминальных волос в пушковые (веллусоподобные). Следовательно, в очагах поражения могут встречаться волосы разных диаметров, обусловленные миниатюризацией волосяных фолликулов [3, 10, 11, 16].

Гнездная алопеция рассматривается как аутоиммунное заболевание, при котором образуются мощные воспалительные инфильтраты вокруг волосяных фолликулов, которые в основном состоят из СД4+ и СД8+ лимфоцитов, а также макрофагов и клеток Лангерганса [1, 2, 6, 9, 14].

Цель исследования. Оценка терапевтической эффективности препарата «Пантогар» у больных алопециями.

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 32 больных (мужчин — 22, женщин — 10) в возрасте от 20 до 40 лет и давностью заболевания от 2 месяцев до 5 лет. У 17 больных была установлена андрогенная, у 15 — гнездная алопеция.

Для объективной оценки терапевтической эффективности препарата «Пантогар» нами был использован неинвазивный метод трихоскопии с помощью микровидеокамеры Aramo SG (увеличение в 60 раз) и специализированной программы «Trichoscience». Следует отметить, что трихоскопия предусматривает выделение следующих клинических признаков: уменьшенная плотность волос, присутствие «желтых точек» (фолликулы, заполненные гиперкератотическими массами), «черных точек» (кадаверизированных волос, представляющих собой комедоноподобные фолликулярные закупоривания), волос в виде «восклицательных знаков» (дистрофически измененных волос, суженных в проксимальной части), обломанных волос и веллуса [13].

У больных андрогенной алопецией обращалось внимание на результаты подсчета фолликулярных групп волос (юнитов), которые бывают одиночными, двойными и тройными. Кроме того, обязательно проводился анализ перифолликулярных знаков в поле зрения, а именно, «желтые точки» — гиперкератозные фолликулы и «белые точки» — перифолликулярный фиброз [3, 10, 11, 16].

При лечении больных с алопециями был использован препарат «Пантогар», который обладает общеукрепляющим и регенерирующим свойствами, антиоксидантным действием, восполняет дефицит серосодержащих аминокислот и витаминов в организме. Активация метаболизма изменяет внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы в клетках волосяных фолликулов, что приводит к снижению восприимчивости рецепторного аппарата клеток фолликула к негативным эндогенным воздействиям. В препарате активные ингредиенты дополняют друг друга. Следует указать на наличие в препарате кератина — основного структурного белка волоса. Как природный комплекс витаминов группы В, энзимов, аминокислот и минеральных веществ в составе препарата имеется экстракт медицинских дрожжей, обеспечивающих волосяной фолликул соответствующей энергией при его активации. Согласно литературным данным [8], хотя «Пантогар» и не является прямым патогенетическим средством, он будет способствовать укреплению структуры миниатюризированных волос. Ранее было показано [6], что использование препарата «Пантогара» способно увеличивать коэффициент соотношения анагеновых/телогеновых волос уже в конце первого месяца его применения.

Результаты исследования. Всем больным независимо от формы алопеции назначался препарат «Пантогар» по 1 капсуле 3 раза в день (после еды) в течение 3 месяцев (монотерапия). В процессе проводимой терапии ни в одном случае не было зарегистрировано каких-либо побочных явлений от его приема.

Проведение трихоскопии через 3 месяца приема препарата позволило достоверно улучшить качественные показатели данного метода. Так, у больных с андрогенной алопецией значительно уменьшился процент образования веллусопобных волос, увеличился примерно в 2 раза диаметр волос, практически исчезали явления перифолликулярного фиброза (симптом «белых точек»). У больных с гнездной алопецией также отмечалось улучшение функциональных показателей волос: исчезновение «желтых точек» (фолликулы, заполненные гиперкератотическими массами), в 2 раза уменьшилось количество «черных точек», которые образуются вследствие кадаверизирования волос, а также исчезало сужение диаметра волос в проксимальной его части, что соответствовало имеющимся литературным данным [3, 10, 11, 16]. Все описанные качественные и количественные функциональные показатели волос в процессе использования «Пантогара» улучшились в среднем на 30–40 % от исходного уровня, что является доказательством обоснованности применения указанного средства у больных с различными формами алопеции. Использование информативного метода трихоскопии позволяет достоверно оценивать динамику роста волос в процессе любого лечения, в частности, терапией препаратом «Пантогар».

Таким образом, при любых формах алопеций показано использование универсального средства «Пантогар», которое позволяет в достаточной степени решать данную дерматокосметологическую проблему. Проведенное исследование ограничивалось только монотерапией указанным препаратом, следовательно, использование данной методики в виде комплексной терапии будет способствовать повышению терапевтической эффективности у больных с выпадением волос.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П., Мяделец О.Л., Тихоновская И.В. Алопеция. — М.: «Медицина». 2000. 192 с.
2. Аравийская Е.Р., Михеев Г.Р., Мошкалова И.А. Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии. — С-Пб.: «Сотис». 2003. 176 с.
3. Воротелюк Е.А. Биология волосяного фолликула и подходы к стимуляции роста волоса // Вестник эстетической медицины. 2005. № 2. С. 51–54.
4. Гаджигороева А.Г., Нечаева Н.П. Применение трихограммы для оценки эффективности лечения выпадения волос. Материалы II Всероссийского конгресса дерматовенерологов. — Москва. 2007. С. 52.

5. Кондрахина И.Н., Мареева А.Н. Неинвазивная диагностика нерубцовых алопеций методом трихоскопии // Вестник дерматологии. 2014. №5. С. 81–85.
6. Рахматов А.Б., Рахматов Т.П., Равшанова Д.Т. Новые технологии в лечении болезней волос и ногтей. Методическое руководство. — Ташкент. 2014. 40 с.
7. Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы. — М.: «Медицина». 1985. 528 с.
8. Цымбаленко Т.В., Ткачев В.П., Панова О. С. Применение препарата «Пантовигар» для лечения диффузного телогенового выпадения волос у женщин // Вестник эстетической медицины. 2008. Т. 7. №2. С. 1–7.
9. Gilhar A., Pausw R., Kalish R.S. Lymphocytes, neuropeptides and genes involved in alopecia areata // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117. №8. P. 2019–2027.
10. Ebling F.J.G. The biology of Hair // Dermatol. Clin. 1987. Vol. 122. P. 467–481.
11. Epstein P., Cotsarelis G. The biology of hair follicles // New Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. P. 491–497.
12. Jacobs J.P., Villez R.L. Androgenetic alopecia // Arch. Dermatol. 1990. Vol. 126. P. 1371–1372.
13. Inui S., Nakajima T., Nakagawa K., Itami S. Clinical significance of dermascopy in alopecia areata: analysis of 300 cases // Int. J. Dermatol. 2008. Vol. 47. №7. P. 688–693.
14. Kemett D. Diseases of hair and scalp // Brit. Med. J. 1988. Vol. 296. P. 552–555.
15. Lee S.H., Kwon O.S., Oh J.K. Bleaching phototrichogram: an improved method for hair growth assessment // J. Dermatol. 2005. Vol. 32. P. 782–787.
16. Stenn K.S., Paus R. Control of hair follicle cycling // Physiol. Rev. 2001. Vol. 81. P. 449–454.
17. Trueb R.M. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia // Exp. Gerontol. 2002. Vol. 37. P. 981–990.

УДК: 618.3–06:616–009.611:618.3–008.6

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Д.Ю. ЮЛДАШЕВА, А.О. УСМОНОВА

Ташкентская медицинская академия

ХУЛОСА

ПРЕМЕНОПАУЗАЛ ДАВРИДАГИ АЁЛЛАРДА ЭНДОМЕТРИЙ ГИПЕРПЛАЗИЯНИНГ ТИББИЙ ВА ИЖТИМОИЙ АҲАМИЯТИ ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

Д.Ю. Юлдашева, А.О. Усмонова

Гормонал номутаносиблик эндометрийда кенг доирадаги морфологик ўзгаришларга олиб келади. У спектрга эндометрий пролиферациясининг секретор трансформациянинг йўқлигидан бошланиб, то гиперплазиянинг турли шакллари юзага келиши билан ифодаланади. Пременопаузада хайз циклининг бузилиши клиник ва морфологик хусусиятларини таққослаш, касаллик кечишини прогноз қилиш, аниқлаш, айниқса эндометрий саратони ва оғир гиперплазия хавфига нисбатан қизиқиш уйғотади.

Калит сўзлар: гинекология, пременопауза, бачадондан дисфункционал қон кетиш.

SUMMARY

MEDICAL AND SOCIAL SIGNIFICANCE OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN OF PREMENOPAUSAL PERIOD

D.Yu. Yuldasheva, A.O. Usmonova

Hormonal imbalance is accompanied by the formation of morphological changes spectrum that lie in a wide range — from endometrial proliferation in the absence of its secretory transformation to the occurrence of various types of hyperplasia. It is interesting to compare the clinical and morphological features of menstrual dysfunction in premenopausal period and identify possible ways to predict the course of the disease and the risk of development of severe hyperplasia and endometrial cancer.

Key words: gynekology, premenopausal period, disfunksional uterus bleeding.

РЕЗЮМЕ

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Д.Ю. Юлдашева, А.О. Усмонова

Гормональный дисбаланс сопровождается формированием спектра морфологических изменений, лежащих в широком диапазоне — от пролиферации эндометрия при отсутствии его секреторной трансформации до возникновения различных типов гиперплазии (ГЭ). Представляет интерес сопоставление клинических и морфологических особенностей нарушений менструальной функции в пременопаузе и определение возможности прогнозировать течение заболевания и, особенно, риск тяжелых гиперплазий и рака эндометрия.

Ключевые слова: гинекология, пременопауза, дисфункциональные маточные кровотечения.

Наметившаяся в конце XX в. тенденция к увеличению средней продолжительности жизни в современном обществе обуславливает возрастание интереса к проблеме здоровья женщин старшей возрастной группы [1].

Период пременопаузы характеризуется тем, что на любом ее этапе высока вероятность формирования нарушений менструальной функции, в частности, дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК).

Патологические маточные кровотечения являются одним из наиболее частых симптомов, с которыми сталкиваются практикующие гинекологи. Почти 70% всех гинекологических консультаций связаны с нерегулярным менструальным циклом и маточными кровотечениями [7, 14].

На сегодняшний день имеются проблемы с адекватной и своевременной диагностикой причин маточных кровотечений в пременопаузе, что влечет за собой неправильную или запоздалую тактику ведения.

Этиология маточных кровотечений может быть связана с анатомическими аномалиями, гиперпластическими процессами эндо- и миометрия, новообразованиями, инфекциями или эндокринными нарушениями.

В настоящее время важное значение в патогенезе ГЭ придают регуляторам пролиферации и апоптоза [9].

Эндометрий — один из наиболее сложных в структурно-функциональном отношении тканей женского организма, его уникальность прояв-

ляется в реализации многочисленных функций, включающих защиту от инвазии инфекционных агентов, создание адекватных условий для имплантации и способность к отторжению при отсутствии наступления беременности [11].

Увеличение частоты патологии эндометрия в популяции отмечают многие исследователи. Так, в последние десятилетия во многих странах мира отмечается рост заболеваемости гормонозависимыми гиперпластическими состояниями, к которым относятся гиперпластические процессы эндометрия [2, 3].

Гормональный дисбаланс сопровождается формированием спектра морфологических изменений, лежащих в широком диапазоне: от пролиферации эндометрия при отсутствии его секреторной трансформации до возникновения различных типов гиперплазии (ГЭ) [12].

Морфологические исследования эндометрия у больных ДМК выявляют не только гиперпластические процессы, но и пролиферативные и даже секреторные изменения. Представляет интерес сопоставление клинических и морфологических особенностей нарушений менструальной функции в пременопаузе, определение возможности прогнозировать течение заболевания и, особенно, риск тяжелых гиперплазий и рака эндометрия.

ГЭ клинически манифестируется непрогнозируемыми маточными кровотечениями, зачастую имеет рецидивирующее течение [10].

Диагностика различных форм гиперплазии эндометрия может представлять значительные сложности [13]. «Золотым» стандартом в диагностике внутриматочной патологии на современном этапе является диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием соскоба [3, 5].

Тактика ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия нуждается в постоянном усовершенствовании, учитывая развитие представлений о патогенезе гиперплазии, появлении новых высокотехнологичных методов диагностики и способов лечения. Расширение данных возможностей определяет необходимость в разработке обоснованного планирования тактики ведения больных с ДМК.

Таким образом, проблема гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) имеет важное клинические значение и представляет собой актуальную медико-социальную проблему среди женщин пременопаузального периода [4, 6, 8, 15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова Е.Ф., Андреева Е.Н., Лесков В.П. Опыт применения дидрогестерона (дюфастона) в сочетанной терапии больных аденомиозом 1–2 степени распространения // Акушерство и гинекология. 2003. С. 57–58.
2. Киселев В.И., Сидорова И. С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. — М.: «Медпрактика-М». 2010. 467 с.
3. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. — Москва. 2009. 48 с.
4. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология. Национальное руководство. — М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2007. 1071 с.
5. Подзолкова Н., Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. — Москва. 2007. 31 с.
6. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. Методические рекомендации. — Москва, 2007. С. 2–29
7. Родкина Р.А., Давидян Л.Ю., Багдасаров А.Ю., Целкович Л. С. и др. Сравнительная эффективность терапии гиперпластических процессов эндометрия у больных с различной техногенной нагрузкой среды проживания // Акушерство и гинекология. 2002. №1. С. 52–54.
8. Baak J.P., Mutter G.L. EIN and WHO94. J. Clin. Pathol. 2005;58(1):1–6.
9. Dinulescu D.M., Ince T.A., Quade B.J., Shafer S.A., Crowley D., Jaks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. Nat. Med. 2005;11(1):63–70.
10. Iram S., Musonda P., Ewies A.A. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated? — A retrospective non-comparative study of 3006 women. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010;148:86–9.
11. Jabbour H.N., Kelly R.W., Fraser H.M., Critchley H.O. Endocrine regulation of menstruation. Endocr. Rev. 2006;27:17–46.
12. Mills A.M., Longacre T.A. Endometrial hyperplasia. Semin. Diagn. Pathol. 2010; 27(4):199–214
13. Mutter G.L. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. Gynecol. Oncol. 2000; 76(3):287–90
14. Rutanen E.M. Jnsulin-Like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the endometrium: effect of intrauterine levonorgestrel deliver // Hum Reprod 2000;15(3):173–181.
15. Yang Y.F., Liao Y.Y., Peng N.F.,Li L.Q., Xie S.R., Wang R.B. Prediction of coexistent carcinomas risks by subjective EIN diagnosis and comparsion with WHO classification in endometrial hyperplasias. Pathol. Res. Pract. 2012;208(12): 708–712.

УДК:616.523+616.511.4–085

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕРПЕСАССОЦИИРОВАННОЙ МНОГОФОРМНОЙ ЭРИТЕМЫ

Г.А. ИСМАИЛОВА, С. НУРУЛЛАЕВ, Х.Т. ИСРАИЛОВ

Ташкентская медицинская академия

ХУЛОСА

ОДДИЙ УЧУҚ ВИРУСИ БИЛАН АССОЦИИРЛАНГАН КЎП ШАКЛЛИ ЭКССУДАТИВ ЭРИТЕМА КАСАЛЛИГИНИНГ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Г.А. Исмаилова, С. Нуруллаев, Х.Т. Исраилов

Мақолада оддий учуқ вируси билан ассоциирланган кўп шаклли экссудатив эритема билан оғриган 61 беморнинг клиник тавсифи ҳамда уларнинг даволаш мажмуасида вирусга қарши препаратлар, иммуномодулятор–интерферон индуктори гозалидон ва гипосенсибилизацияловчи дори воситаларининг қўллаш натижалари келтирилган.

Комплекс даволаш натижасида рецидивларни такрорланиш ўртача сони 2 маротаба камайди, уларнинг ўртача давомийлиги 2–4 кунни ташкил қилди, ремиссиянинг ўртача кечиши муддати эса 1,8–2 маротаба ошди. Оддий учуқ вируси билан ассоциирланган кўп шаклли экссудатив эритема касаллигининг комплекс даволаш мажмуасида Ўзбекистонда ишлаб чиқилган иммуномодулятор интерферон индуктори гозалидон препаратини қўлланиши даволаш самарадорлигини ниҳоятда оширганлигини кўрсатди. Қўлланилган даволаш усули натижасида ремиссия кечиши муддатининг узайиши ва рецидивларни такрорланиш сонини камайтиришга эришилди. Олинган натижалар оддий учуқ вируси билан ассоциирланган кўп шаклли экссудатив эритема касаллигининг даволаш ва олдини олишда гозалидон препаратини қўллаш мақсадга мувофиқ бўлиши мумкин.

Калит сўзлар: оддий учуқ, оддий учуқ вируси билан ассоциирланган кўп шаклли экссудатив эритема,даволаш, интерферон индуктори, гозалидон.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFICACY OF COMPLEX THERAPY OF THE HERPES-ASSOCIATED MULTIFORM ERYTHEMA

G.I. Ismailova, S. Nurullaev, H.T. Israilov

This report presents description of the clinical characteristics of 61 patients with diagnosis HAME and the results of the complex therapy with use of antiviral preparations, immunomodulator gosalidon, interferon inductor and hyposensibilizing therapy.

The results of the observations showed that after the complex treatment the frequency of recurrences decreased, on the average, two-times, recurrence duration shortened, on the average to 2–4 days, and remission longevity increased, on the average, 1,8–2 times. The use of the developed in Uzbekistan native inductor of interferon gozalidon in the complex therapy HAME showed marked clinical effect, that allowed increase duration of the clinical remission and shortened longevity of the recurrences. Our observations indicated about perspectives in relation to use of gozalidon in the therapy and prevention of the recurrences in the patients with HAME.

Keywords: Simplex Herpes Virus, Herpes associated multiform erythema, therapy, interferon inductor, gosalidon.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕРПЕСАССОЦИИРОВАННОЙ МНОГОФОРМНОЙ ЭРИТЕМЫ

Г.А. Исмаилова, С. Нуруллаев, Х.Т. Исраилов

В статье дана клиническая характеристика 61 пациента с диагнозом ГАМЭ и приведены результаты комплексной терапии с применением противовирусных препаратов, иммуномодулятора «Гозалидон» и гипосенсибилизирующей терапии.

Результаты наблюдений показали, что после комплексного лечения частота рецидивов уменьшилась в среднем в 2 раза, длительность рецидивов сократилась в среднем до 2–4 дней, а длительность ремиссии увеличилась в среднем в 1,8–2 раза. Применение разработанного в Узбекистане отечественного индуктора интерферона гозалидона в комплексной терапии ГАМЭ оказывает выраженный клинический эффект.

Ключевые слова: простой герпес, герпесассоциированная многоформная эритема, терапия, индуктор интерферона, гозалидон.

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) является распространенным полиэтиологическим заболеванием кожи и слизистых с острым, нередко рецидивирующим течением. Болезни подтвергаются преимущественно лица молодого и среднего возраста, встречается также у детей старше 5 лет [3, 4, 9, 16, 17]. Этиологические факторы МЭЭ разнообразны, однако в большинстве случаев причины развития МЭЭ остаются неизвестными. У пациентов с МЭЭ имеется пусковой фактор, «включающий» механизм иммунной реакции гиперчувствительности. Его делят на две группы: аллергены чаще всего медикаментозной, пищевой природы, вызывающие токсико-аллергическую разновидность дерматоза, и инфекционные — вирусы, бактерии, простейшие, которые становятся причиной инфекционно-аллергической формы МЭЭ. В связи с этим различают *идиопатическую*, или инфекционно-аллергическую форму МЭЭ, в пользу которой свидетельствует хроническое рецидивирующее течение, фактор сезонности высыпаний, наличие продромального периода, и *симптоматическую*, или токсико-аллергическую, которая чаще всего связана с приемом лекарственных препаратов [2, 7, 9, 10, 20, 21, 24].

Одной из наиболее частых причин манифестации идиопатической МЭЭ является вирус простого герпеса (ВПГ), в этом случае она носит название *герпесассоциированной многоформной эритемы* (ГАМЭ) [7, 11, 17, 19, 22, 23]. Возможно, вирус играет роль триггерного фактора в развитии МЭЭ, и взаимодействие вируса с мононуклеарными клетками периферической крови, эндотелиальными клетками сосудов кожи можно рассматривать как потенциальную модель патогенеза герпесиндуцированной МЭЭ. Кроме того, позитивная динамика клинических проявлений МЭЭ в результате лечения больных противовирусными препаратами подтверждает связь этого заболевания с ВПГ [1, 4, 9, 12, 19, 24].

На сегодняшний день неясность патогенеза МЭЭ, учащение ее рецидивов, недостаточная эффективность имеющихся методов лечения и профилактики диктуют необходимость изучения особенностей различных клинических форм этого заболевания и факторов, оказывающих влияние на клинические проявления и исход болезни. Лечение ГАМЭ проводится по схемам терапии инфекционно-аллергической формы МЭЭ, то есть включает применение препаратов этиологического (синтетические нуклеозиды) и симптоматического действия. Указывается, что лечение ГАМЭ должно включать как купирование обострения инфекции, так и супрессивную терапию, направленную на предупреждение репликации вируса [2, 4, 7, 14, 18].

По разным данным, подход к терапии ГАМЭ заключается в основном в эпизодическом или постоянном применении синтетических нуклеозидов. Основным методом предупреждения многоформной эритемы, вызванной ВПГ, является постоянный прием ацикловира [7, 13, 17, 20].

М.А Самгин и А.А. Халдин [12, 14] применяли для лечения ГАМЭ 2-этапную схему. Первый этап заключался в купировании обострений ГАМЭ, второй — в профилактике рецидивов простого герпеса, являющегося пусковым механизмом при данной разновидности многоформной экссудативной эритемы. Для купирования ГАМЭ применяли фамвир или валтрекс. На втором этапе, целью которого была профилактика рецидивов, был использован индуктор интерферона — ридостин (дс-РНК лизата киллерных дрожжей Candida cerevisiae). Наблюдение за больными после окончания предложенного курса терапии ГАМЭ (в сроки от 1 до 1,5 лет) показало, что у подавляющего большинства больных не возникали как проявления простого герпеса, так и обострения ГАМЭ, а возникшие рецидивы герпеса протекали в значительно более мягкой форме. Эффективность такого рода терапии говорит в пользу возможности применения при ГАМЭ препаратов иммунной направленности [1, 2, 5, 6, 8, 15, 18].

В связи с этим представляется актуальным поиск новых методов иммунокоррекции при ГАМЭ, в том числе оценка эффективности отечественного индуктора интерферона (гозалидон).

Цель исследования. Оценка эффективности комплексной терапии больных ГАМЭ с применением противовирусных препаратов, иммуномодулятора — индуктора интерферона (гозалидон) и гипосенсибилизирующей терапии.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находился 61 больной с диагнозом ГАМЭ: 27 (46,67 %) мужчин и 34 (53,33 %) женщины в возрасте от 18 до 68 лет. Большую часть — 37 (60,6 %) пациентов составили лица молодого и среднего возраста (от 18 до 44 лет). Давность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 10 лет и более: у 15 (24,6 %) больных — до года; у 34 (55,7 %) — 1–4 года; у 12 (19,7 %) — более 4 лет. Длительность рецидивов колебалась от 7 до 27 дней. Пациенты обращались на 2–7-й день очередного рецидива ГАМЭ, чаще в холодные месяцы года на фоне ухудшения общего состояния организма. Все пациенты были обследованы на ВПГ 1 и 2 типов методом иммуноферментного анализа. Были исключены системные заболевания, медикаментозные интоксикации, очаги фокальной инфекции, другие ИППП, паранеопластические процессы. Жалобами больных ГАМЭ являлись слабость, недомогание, повышение температуры тела, герпетические высыпания на коже с умеренным чувством зуда, болезненные — на слизистых оболочках полости рта и гениталий с частотой от 3 до 10 раз в год. Кроме того, в период начала манифестации процесса также отмечались: у 10 пациентов — головная боль, у 5 — желудочно-кишечные расстройства, у 8 — респираторные яв-

ления. Из анамнеза 41 пациент страдал простым герпесом лица, 20 — герпесом гениталий. Среди факторов, провоцировавших рецидивы ГАМЭ, больные наиболее часто отмечали психоэмоциональный стресс (22 человек), переохлаждение (15), менструации (12), употребление алкоголя (6), затруднились ответить 6 человек. При этом развитию болезни предшествовали герпетические проявления в области лица (губы, нос, подбородок) или гениталий.

Результаты исследования. Из анамнеза стало известно, что за последние 1–4 года до появления ГАМЭ у пациентов участились рецидивы ВПГ в 3 и более раз. Клинические проявления, типичные для МЭЭ, в виде отечных папул и пятен диаметром от 0,5 до 2–4 см, от бледно-розового до синюшно-красного цвета возникали после продромальных явлений и появления герпетических высыпаний на коже через 2–7 дней. Высыпания были представлены ограниченными очагами в области конечностей или единичными диссеминированными или множественными сгруппированными, округлыми кокардоформными элементами. Высыпания ГАМЭ начинались остро и проявлялись приступообразно с интервалом в несколько дней, локализовались чаще на разгибательных поверхностях конечностей (тыльной поверхности кистей и стоп, предплечий, голеней, локтевых, коленных, голеностопных суставов), реже — на лице, шее, туловище. Вначале высыпания ГАМЭ появлялись, как правило, на кистях и (или) слизистой оболочке полости рта, затем поражались и другие участки кожи, в редких случаях поражались гениталии. Элементы высыпаний на эритематозном фоне были представлены эрозиями, покрытыми сероватыми пленками. На красной кайме губ эрозии покрывались толстыми коричневого цвета геморрагическими и гнойными корками. Регресс высыпаний при ГАМЭ происходил в среднем в течение 2 недель. Следует отметить, что в начальный период развития простого герпеса (особенно 1 типа) высыпания ГАМЭ были множественными, сгруппированными, в то время как развитие ГАМЭ на фоне начала регресса герпетической инфекции (или на фоне преимущественно проявлений ВПГ–1) характеризовалось единичными, весьма ограниченными элементами.

С целью комплексного лечения больных ГАМЭ нами в качестве противовирусного препарата применялся ацикловир, а для формирования полноценной иммунной защиты — гозалидон (природное полифенольное соединение хлопчатника, синтезирован в ИБОХ АН РУз, разрешен для клинического применения в качестве индуктора интерферона при герпетических инфекциях и урогенитальном хламидиозе). Гозалидон применяли по схеме 200 мг внутрь 3 раза в день по 3 дня с интервалом в 3 дня 2–3 циклами, причем как в острый период, так и в фазе ремиссии [1, 8]. Больные получали базисную терапию и были разделены на 3 группы в зависимости от схемы лечения: с применением ацикловира (21), монотерапия гозалидоном (18), сочетанное назначение этих препаратов (22). Критериями эффективности служили показатели длительности и частоты рецидивов, длительности межрецидивного периода. В группе больных ГАМЭ, получавших монотерапию ацикловиром (по 200 мг 5 раз в день в течение 5–7 дней), были выявлены следующие клинические особенности: длительность рецидива составила 2–3 дня, длительность межрецидивного периода увеличилась в 1,3 раза. Если частота рецидивов до лечения в среднем была 4 раза в год, то после лечения уменьшилась до 3 раз в год. У больных, которым была проведена монотерапия гозалидоном, длительность рецидивов составила 4–6 дней, длительность ремиссии увеличилась в среднем в 1,6 раза. После комплексного лечения частота рецидивов уменьшилась в среднем в 2 раза и составила 1–2 раза в год, тогда как до лечения составляла в среднем 3–4 раза в год. Длительность рецидивов составила в среднем 2–4 дня, а длительность ремиссии увеличилась в среднем в 1,8–2 раза.

Таким образом, применение отечественного индуктора интерферона «Гозалидон» в комплексной терапии ГАМЭ оказывает выраженный клинический эффект, что позволило увеличить длительность клинической ремиссии и уменьшить длительность рецидивов. Наши наблюдения свидетельствуют о перспективности применения препарата в терапии и профилактике рецидивов у больных ГАМЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов А.М., Порсоханова Д.Ф., Алимухамедова Ю.А. Новый подход к лечению осложненных форм сочетанных урогенитальных инфекций // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2014. № 1. С. 139–141.
2. Алиханов А.М. Совершенствование лечения больных многоформной экссудативной эритемой на основе их клинико-иммунологического изучения. Автореф. дис. к.м.н. — Москва. 1986.
3. Боровский Е.В., Машкиллейсон А.Л. Руководство: заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. — Москва. 2001. 105–110. 189–195.
4. Гусаренко Л.А. Случай синдрома Лайелла, развившегося вслед за абортивной атакой экссудативной эритемы // Российский журнал кожных и венерических болезней. 1998. № 3. С. 63–67.
5. Ершов Ф.И., Баринский И.Ф., Подчерняева Р.Я., Грибенча С.В. Иммуностимулирующий

эффект индукторов интерферона // Вопросы вирусологии. 1989. Т. 34. № 1. С. 16–22.
6. Ершов Ф.И., Киселев В.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: «ГОЭТАР-Медиа». 2005. 368 с.
7. Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. 1997. С. 327.
8. Каримов О., Исмаилова Г.А., Барам Н.И., Зияев Х.Л. Показатели иммунного статуса у больных генитальным герпесом в процессе терапии // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2010. № 3. С. 75–77.
9. Каламкарян А.А., Самсонов В.А. О многоформной экссудативной эритеме, синдроме Стивенса-Джонсона, токсическом эпидермальном некролизе и их взаимоотношении // Вестник дерматологии и венерологии. 1998. № 3. С. 36–39.
10. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д., Сергеев А.Ю. Побочные аллергические реакции на лекарства и медикаменты в дерматологии // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 2003. № 3. С. 45–67.
11. Самгин М.А., Иванов О.Л., Кужелева С.А., Бирюков А.В., Львов Н.Д. Роль вируса простого герпеса в развитии многоформной экссудативной эритемы // Вестник дерматовенерологии. 1990. № 13. С. 71–74.
12. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес. Дерматологические аспекты. — М.: «Медпрессинформ». 2002. 159 с.
13. Самгин М.А., Халдин А.А. Лечение больных рецидивирующим герпесом комбинацией герпетической вакцины и ридостина. В кн. «Актуальные проблемы медицины». — Воронеж. 1998. С. 39–41
14. Самгин М.А., Малиновская В.В., Халдин А.А. Подход к терапии больных многоформной экссудативной эритемой, связанной с рецидивирующим герпесом. Сборник трудов, посвященный 75-летию дерматовенерологической службы Самарской области. 1999. С. 124–125.
15. Современные представления о роли интерферонов и клеточного иммунитета, их роль в организме / Арбузова И.А., Мошкалова И.А., Соколовский Е.В. и др. // Вирусные дерматозы. С-Пб. 2004.
16. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др. Дерматология. Атлас-справочник. 1999. С. 340.
17. Фитцпатрик Д., Элинг Д. Секреты дерматологии. 1999. С. 390.
18. Халдин А.А., Самгин М.А. Этиотропная терапия часто рецидивирующих форм простого герпеса. Тезисы научных работ первого Российского конгресса дерматовенерологов. 2003. С. 170–171.
19. Aurelian L., Kokuba H., Burnett J. Erythema multiforme in connection with HSV–1. // Dermatology. 2006. Vol. 197(3). P. 219–222.
20. Czubowska I., Barzczak H. et al. Erythema multiforme in children. // Wiad-Lek. 2007. Vol. 53(I–2). P. 43–48.
21. Grinwood R. et. al. J. Amer. A. cad. // Derm. Erythema multiforme exudativum. 2000. Vol. 9. P. 199–203.
22. Kats J., Livneh A., Shemer J., Danon Y. Herpes-simplex-virus-assotiated erythema multiforme-a clinical therapeutic dilemma // Pediatr-Dent. 1999. 2 I(6). P. 359–362.
23. Kokuba H., Imafuku S., Huang S.Aurelian L. Herpes-simplex-virus-assotiated erythema multiformelesions are associated with HSV specific T-cell respons // Brit-J-Dermatol. 2006. Vol. 138(6). P. 952–964.
24. Tonnesen M.G., Soter N.A. Erythema exudativum multiforme // J. Acad. Dermatol. 1979. Vol. 1. P. 3–57.

УДК: 618.146+616.98:578.828.6:612.017.1–085

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ИММУННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИНАМ С ДИСПЛАЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ, СОЧЕТАННОЙ С ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАЮЩИМИСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

М.А. МИРСАИДОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МРУз

ХУЛОСА

АЁЛЛАРДАГИ БАЧАДОН БЎЙНИ ДИСПЛАЗИЯСИНИ ЖИНСИЙ ЙЎЛ ОРҚАЛИ ЮҚУВЧИ ИНФЕКЦИЯЛАР БИЛАН КЕЧГАНДАГИ ИММУН ТИЗИМИНИГ БУЗИЛИШЛАРНИ ТУЗАТИШ.

М.А. Мирсаидова

Мақолада жинсий йўл орқали юқувчи инфекциялар билан кечувчи бачадон бўйни дисплазиясидаги иммун тизимининг ҳолати ўрганилган. Ўрганишлар шуни кўрсатдики, жинсий йўл орқали юқувчи инфекциялар билан кечувчи бачадон бўйни дисплазиясида иммунитетнинг гуморал ва хужайравий занжирларида дисбаланс аниқланди. Ушбу дисбалансни мувофиқлаштириш мақсадида «Лавомакс» препарати қўлланилди ва ижобий натижаларга эришилди.

Калит сўзлар: бачадон бўйни дисплазияси, жинсий йўл оркали юқувчи инфекциялар, иммун тизими.

SUMMARY

CORRECTION DISORDERS OF IMMUN PARAMETERS FEMALE WITH CERVICAL DYSPLASIA IS COMBINED WITH SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

M.A. Mirsaidova

The article studied the state of the immune system in female with cervical dysplasia, combined with sexually transmitted infections. Found that patients with cervical dysplasia of women's co-infections with sexually transmitted marked a break down of the immune system, which is expressed by an imbalance of both cellular and humoral immune system. To restore the identified violations of the immune system, the use of immunomodulatory drug Lavomax has a more pronounced positive effect in restoring the identified imbalance in the immune system than with conventional therapy.

Keywords: cervical dysplasia, sexually transmitted infections, the immune system.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ИММУННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН С ДИСПЛАЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ, СОЧЕТАННОЙ С ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАЮЩИМИСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

М.А. Мирсаидова

В статье изучено состояние иммунной системы у женщин с дисплазией шейки матки, сочетанной с ИППП. Выявлено, что у них отмечается нарушение в работе системы иммунитета, выражающееся дисбалансом как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы. Иммуномодулирующий препарат «Лавомакс» оказывает более выраженный положительный эффект в восстановлении дисбаланса в системе иммунитета при включении его в традиционную терапию.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, инфекции, передающиеся половым путем, иммунная система.

У большинства больных доброкачественными фоновыми заболеваниями шейки матки значительно ослаблены неспецифические факторы естественной защиты: барьерная функция эпителия, выработка медиаторов воспаления цитокинов, функциональная активность клеток крови, системы комплемента и др. Наряду с дефицитом факторов естественной защиты отмечается также выраженная недостаточность клеточных и гуморальных факторов иммунитета [1].

Диспластические изменения слизистой оболочки шейки матки зачастую являются следствием фоновых процессов, обусловленных инфекционными агентами, в том числе передаваемыми половым путем. В этой связи вопросы диагностики и лечения заболеваний шейки матки продолжают привлекать особое внимание дерматовенерологов, так как этиологической причиной данной патологии являются различные инфекции, передающихся половым путем. Раннее выявление и лечение инфекций урогенитального тракта является действенной профилактикой фоновых и предраковых заболеваний [2, 3, 4, 5].

Внедрение методов, способствующих повышению эффективности лечения доброкачественных фоновых заболеваний шейки матки, обеспечивает предупреждение развития рака и, следовательно, снижение частоты этого заболевания. Существуют различные методы лечения доброкачественных фоновых заболеваний шейки мат-

ки: медикаментозные, хирургические, физиотерапевтические, высоко- и низкоинтенсивное лазерное излучение.

В целях выявления инфекций необходимо проводить комплексное обследование пациенток, особенно женщин с патологией шейки матки. Это позволит наиболее правильно подобрать этиотропное лечение и достичь скорейшего положительного результата у пациенток с фоновыми и диспластическими изменениями слизистой оболочки шейки матки, а также ускорить репаративные процессы после инвазивного вмешательства на эктоцервиксе [6].

Цель исследования. Изучение некоторых показателей иммунного статуса у больных дисплазией шейки матки, сочетанной с инфекциями, передающимися половым путем, коррекция выявленных нарушений препаратом «Лавомакс».

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 26 больных женщин с дисплазией шейки матки, сочетанной с ИППП, в возрасте от 28 до 52 лет. Среди обследованных у 5– выявлен бактериальный вагиноз, у 9 — урогенитальный хламидиоз, у 8 — уреаплазмоз и у 4 — ассоциированная уреаплазменно-хламидийная инфекция. Контрольную группу составили данные 18 практически здоровых лиц.

Оценку состояния иммунной системы проводили по экспрессии антигенов CD — дифференцировочных и активационных. Определение маркеров иммунокомпетентных клеток проводили методом непрямого розеткообразования с использованием иммунореагента — эритроциты человека 0 (I) группы Rh^-, нагруженных через 3%-й раствор хлорного хрома моноклональными антителами специфичности CD3 — для рецепторов Т-лимфоцитов, CD4 — для Т-хелперов/индукторов, CD8 — для Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, CD19 — для В-лимфоцитов, CD16 — для естественных киллеров [7].

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов A, M, G определяли по методу Mancini G. et al. [8], количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови — методом M. Digeon [9].

Результаты исследования статистически обрабатывали с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента по прикладной программе «Excel-Office–2003» на компьютере Pentium IV.

Результаты исследования. Изучение состояния иммунитета у женщин с дисплазией шейки матки, ассоциированной ИППП, показало (табл. 1) достоверное повышение абсолютного числа лейкоцитов по сравнению с данными контрольной группы ($p<0,01$). Относительное содержание общего пула лимфоцитов оставалось на уровне нормальных значений ($p>0,05$), а абсолютное число лимфоцитов было достоверно увеличено по сравнению с контролем ($p<0,05$).

Выявлено достоверное снижение как относительного ($p<0,001$), так и абсолютного содержания CD3-клеток ($p<0,05$) по сравнению с данными группы контроля.

Отмечено достоверное снижение как относительного ($p<0,001$), так и абсолютного ($p<0,05$) количества CD4-клеток по сравнению с данными контрольной группы, при этом содержание CD8-клеток находилось на уровне контрольных значений ($p>0,05$).

У больных данной группы выявлено снижение показателя ИРИ в 1,4 раза по сравнению с показателем группы контроля; достоверное повышение содержания CD16-клеток ($p<0,001$), которое в среднем было равно 18,31±0,53% против 9,39±0,46% в контроле.

Таблица 1

Показатели иммунной системы у женщин с дисплазией шейки матки, сочетанной с ИППП (M±m)

Показатели иммунитета	Контрольная группа, *n*=18	Женщины с дисплазией шейки матки с ИППП, *n*=26
Лейкоциты, кл/мкл	5361±89	6069±169**
Лимфоциты, %	32,33±0,83	31,96±1,38
Лимфоциты, кл/мкл	1733±53	1928±84*
CD3, %	58,39±0,81	44,61±0,55***
CD3, кл/мкл	1012±33	861±41*
CD19, %	16,61±0,39	30,27±0,51***
CD19, кл/мкл	282±10	584±28***
CD4, %	38,55±0,36	27,96±0,42***
CD4, кл/мкл	668±22	540±26*
CD8, %	18,72±0,44	19,31±0,30
CD8, кл/мкл	324±12	371±16
ИРИ	2,07±0,05	1,44±0,03***
CD16, %	9,39±0,46	18,31±0,53***
IgA, г/л	2,35±0,05	1,86±0,08***
IgM, г/л	1,42±0,06	1,51±0,05
IgG, г/л	12,12±0,30	19,31±0,65***
ЦИК, у.е.	14,05±0,50	36,35±0,87***

*p — достоверность данных по отношению к контролю; * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.*

У обследованной группы больных выявлено достоверное повышение как относительного, так и абсолютного количества CD19-клеток ($p<0,001$). На фоне этого отмечено достоверное снижение концентрации IgA ($p<0,001$) и повышение уровня IgG ($p<0,001$), а содержание IgM не изменилось по сравнению с контролем ($p>0,05$).

В сыворотке крови наблюдалось повышение содержания ЦИК в 2,6 раза.

Полученные данные свидетельствуют, что у женщин с дисплазией шейки матки в сочетании с ИППП и без них также выявляется дисбаланс в иммунной системе.

Выявленные нарушения в иммунной системе более выражены у женщин с дисплазией шейки матки, сочетанной с ИППП. В связи с этим мы попытались корригировать эти нарушения иммуномодулирующим препаратом «Лавомакс» в комплексе с базисной терапией.

«Лавомакс» — синтетическое низкомолекулярное соединение, обладающее иммуномодулирующим и противовирусным эффектом и способностью индуцировать интерферон при пероральном введении. Он стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. Также имеются сообщения о его противоопухолевых и противовоспалительных свойствах.

Поскольку все вышеуказанные показания лавомакса необходимы для устранения патологических процессов и восстановления выявленных нарушений в иммунной системе при эрозии шейки матки, мы сочли целесообразным его применение при лечении рассматриваемой патологии.

Лавомакс назначали по 1 таблетке (125 мг) один раз в день в течение 2 дней, затем 48 часов (через день), на курс — 10 таблеток (1,25 г). При необходимасти повторяли 2–3 курса до нормализации иммунного статуса, коррекции интерферонной недостаточности, устранения вирусной или другой инфекционной нагрузки.

Для сопоставления полученных данных больные были разделены на две группы: в первую (группа сравнения) вошли 12 больных, получавших традиционное лечение с включением иммуномодулирующего препарата «Иммуномодулин» во вторую (основную) группу — 14 больных, которым на фоне традиционной терапии для восстановления нарушений в иммунной системе был назначен «Лавомакс».

Изучение влияния применяемых методов лечения на иммунную систему больных с дисплазией шейки матки, сочетанной с ИППП, показало, что при традиционной терапии наблюдается склонность к повышению, а при комплексном методе лечения достоверное увеличение относительного количества CD3-клеток ($p < 0,05$). Абсолютное число CD3-клеток при обеих методах остается неизменным ($p > 0,05$).

У больных после традиционной терапии наблюдается склонность к повышению ($p > 0,05$), а при комплексном методе лечения выявляется достоверное увеличение относительного содержания CD4-клеток ($p < 0,05$). Абсолютное число CD4-клеток, содержание CD8-клеток при обоих методах лечения особо не изменяется по сравнению с данными до лечения ($p > 0,05$). ИРИ достоверно повысился ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 2

Влияние проводимой терапии на иммунный статус у женщин с дисплазией шейки матки, сочетанной с ИППП (M±m)

Показатели иммунитета	Метод терапии	
	традиционный, *n* = 12	комплексный, *n* = 14
Лейкоциты, кл/мкл	5858±284 / 5633±182	6250±195 / 6028±135
Лимфоциты, %	34,33±1,96 / 33,08±1,22	29,93±1,82 / 29,93±1,37
Лимфоциты, кл/мкл	1992±117 / 1863±90	1872±121 / 1805±89
CD3, %	45,08±0,88 / 48,58±0,74	44,21±0,70 / 50,64±0,52*
CD3, кл/мкл	898±57 / 907±52	829±59 / 914±49
CD19, %	30,17±0,75 / 26,42±0,56	30,36±0,71 / 23,21±0,80*
CD19, кл/мкл	600±38 / 491±25	571±41 / 422±28
CD4, %	28,08±0,61 / 30,92±0,48	27,86±0,59 / 33,07±0,38*
CD4, кл/мкл	558±33 / 577±31	524±40 / 597±32
CD8, %	19,25±0,44 / 18,25±0,37	19,36±0,43 / 18,14±0,31
CD8, кл/мкл	384±24 / 339±17	360±22 / 315±23
ИРИ	1,43±0,04 / 1,70±0,04*	1,45±0,05 / 1,82±0,04*
CD16, %	17,92±0,77 / 15,42±0,61	18,64±0,74 / 14,43±0,44*
IgA, г/л	1,91±0,13 / 1,83±0,04	1,83±0,09 / 1,88±0,05
IgM, г/л	1,55±0,09 / 1,32±0,05	1,48±0,06 / 1,47±0,06
IgG, г/л	18,99±1,19 / 18,33±0,70	19,58±0,69 / 17,92±0,58
ЦИК, у.е.	36,25±1,39 / 29,92±1,08*	36,43±1,16 / 23,57±0,80*

Примечание: в числителе — данные до лечения; в знаменателе — после лечения; p — достоверность данных по отношению к показателям до лечения; * $p < 0,05$.

Содержание CD16-клеток после традиционной терапии было склонно к снижению ($p > 0,05$), после комплексного лечения достоверно снизилось по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$).

На фоне традиционной терапии выявлена склонность к снижению как относительного, так и абсолютного количества CD19-клеток ($p > 0,05$), при комплексном методе отмечено достоверное снижение относительного ($p < 0,05$) и тенденция к снижению абсолютного ($p > 0,05$) числа CD19-клеток.

В обеих группах в конце лечения содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов классов A, M, G ($p > 0,05$) оставалось на уровне показателей до лечения.

Концентрация ЦИК в сыворотке крови была достоверно снижена ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения, однако у больных, получавших комплексное лечение, это снижение было более выражено.

Вывод. Разработанный комплексный метод лечения женщин с дисплазией шейки матки, сочетанной с ИППП, оказывает более выраженный положительный эффект в восстановлении дисбаланса в системе иммунитета, чем при традиционной терапии. Это свидетельствует о целесообразности применения препарата «Лавомакс» в комплексной терапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушина В.Ф., Смольникова Л.А., Долгушин И.И. Состояние факторов местной иммунной защиты репродуктивного тракта при вагинозе у беременных // ЖМЭИ. 2001. №4. С. 89–93.
2. Анастасьева В.Г. Роль инфекционно-воспалительных заболеваний матери в недонашивании беременности и перинатальной смертности и особенности репродуктивной функции у женщин с генитальной инфекцией. Сборник научных трудов. — Новосибирск. 1991. Т. 141. С. 15–18.
3. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В., Кочеровец В.И., Бондарев Н.Э. Диагностика и лечение сексуально-трансмиссионных заболеваний в гинекологической практике. Методическое пособие. — С-Пб: «Яблочко СО». 1996. 47 с.
4. Лазарева Е.Б., Селицкая С.С., Тихомирова Н.Н. и др. Диагностика хламидийной и гарднереллезной инфекции у больных с острыми гинекологическими заболеваниями // Клиническая лабораторная диагностика. 1997. №3. С. 21–23.
5. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. — М.: «Филинъ». 1997. Изд. 4. 518 с.
6. Чеботарев В.В., Гоннова Л.Н., Беляева Н.В., Земцов М.А. Отечественные и зарубежные взгляды на лечение воспалительных заболеваний органов малого таза // Дискуссия ИППП. 1999. №6. С. 28–31.
7. Залялиева М.В. Методы оценки субпопуляций лимфоцитов периферической крови у человека. Методические рекомендации. — Ташкент. 2004. 15 с
8. Mancini I., Carbonara A.O., Aeromans J.F. Immunochemical guantiration of antigen by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. 1965. №2. P. 235–248.
9. Digeon M., Zaver M., Riza I., Bach I.F. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays whit polyethylene glycol // J. Immunol. Metods. 1977. Vol. 16. P. 165–183.

УДК: 616.521.58–081

«БИОТИН» ПРЕПАРАТИНИ ЭКЗЕМА ВА ПСОРИАЗ КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ҚЎЛЛАНИШИ

Ф.Ш. ХАМИДОВ

Андижон давлат тиббиёт институти

ХУЛОСА

БИОТИН ПРЕПАРАТИНИ ЭКЗЕМА ВА ПСОРИАЗ КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ҚЎЛЛАНИШИ

Ф.Ш. Хамидов

Муаллифлар экзема ва псориаз билан оғриган беморларда комплекс даводан олдин ва кейин қон зардобидаги витамин B_8 миқдорини аниқлашиб, биотин препаратини касалликларни клиник манзарасига таъсирини ўрганишди. Биотин тавсия этилган псориаз билан оғриган беморларни 54,5% да ва экзема билан оғриган пациентларни 70%да ижобий клиник самара кузатилган.

Калит сўзлар: Экзема, псориаз, биотин, витамин B_8, даволаш.

SUMMARY

USE OF THE PREPARATION «BIOTIN» AT PATIENTS ECZEMA AND PSORIASIS

F.Sh. Khamidov

Authors studied in patients with psoriasis and eczema in serum blood before and after treatment index the vitamin B_8, biotin influence on a clinical picture of these diseases. In 70% of patients with eczema and 54.5% of patients with psoriasis was observed positive clinical effect.

Keywords: Eczema, Psoriasis, biotin, vitamin B_8, treatment.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «БИОТИН» ПРИ ЭКЗЕМЕ И ПСОРИАЗЕ

Ф.Ш. Хамидов

В статье приведены данные о содержании витамина B_8 в сыворотке крови у больных экземой и псориазом, а также влияние биотина на клиническую картину данных заболеваний. У 70% больных экземой и 54,5% пациентов псориазом выявлен положительный клинический эффект.

Ключевые слова: экзема, с псориаз, биотин, витамин B_8, лечение.

Алкоголизмга чалинган псориаз ва экзема билан оғриётган беморларда қон зардобида биотин миқдорини камайиб кетиши аниқланган [8].

Аввалари Витамин Н, ёки B_8 ёки Биотинга эътибор берилмас эди. Аммо бу витаминни энергетик жараёнларда иштирок этиши, организмни ривожланишида, ёғ кислоталарни, антитаналарни синтези меъёрда кетиши, овқат ферментлари ва никотин кислотасини метаболизми учун зарурлиги маълум эди [1]. Кейинчалик биотинни инсулинсимон фаолликка эга эканлиги ва қонда шакар миқлорини камайтириши аниқланди. Бу витаминни ўрганиш давомида инсон организмида 9 та фермент тизими учун биотин кераклиги топилди [2]. Биотин етишмовчилигида жигарда липидлар миқдори 30% га камайиши, бу ёғ кислоталарини синтези пасайиши билан тушунтирилди.

Биотинни бошқа витаминлар (фолиев кислотаси, витамин B_{12}, аскорбин кислотаси, тиамин ва пантотен кислоталари) билан боғлиқлиги аниқланган. Биотин ва фолиев кислотаси ўртасида ўзига хос боғлиқлик борлиги топилган. Биотин етишмовчилиги кузатилганида организмда фолиев кислотасини утилизацияси ва фаол кофермент шаклларига айланиши бузилади. Биотин пантотен етишмовчилиги симптомларини енгиллаштиради, пантотен кислотаси эса ўз навбатида биотинли авитаминоз белгиларини юмшатади.

Ҳайвонларда биотин етишмовчилиги қуйидагилар билан характерланади: тана оғирлигини (40% гача) пасайиши ва ўсишини тўхташи, терини қизариши ва кепакланиши, жунларни тўкилиши, периорбикуляр эритема ва атаксик юриш, оёқларни кафтларида шиши ва ҳайвонни типик «кенгурисимон» бел букилиши билан. Бир вақтни ўзида ҳайвонларда биотин етишмаганида дерматит клиникаси кузатилади.

Одам учун яхши шароитлар бўлганида биотинга бўлган талаб ичак микрофлорасида уни синтези ҳисобига қондирилади. Адабиётлар ўрганилганида чоп этилган мақолалар орасида одамлардаги биотин витамини ҳақида маълумотлар озлиги маълум бўлди. Маълумки, биотин етишмаганида умумий ҳолсизлик, иштаҳани йўқолиши, мускулларда оғриқ ва ҳолсизлик, терида қуруқ ёки ёғли себолрея, ўчоғли соч тўкилиши ва қайзғоқ кузатилади [3, 4]. Тил қонсизланиб ва силлиқ, оғиз ва ҳиқиллдоқ шиллиқ қавати кулранг (қонсизланган) бўлиб қолади. Қонда гемо-

глобин миқдори камаяди ва холестерин ва шакал кўрсаткичлари ортади [3, 5, 6]. Биотинни нейродермит, дисгидроз, экзема некротик акне, псориаз ва бошқа касалликларда самараси ҳақида алоҳида маълумотлар бор [2, 4].

Изланишни мақсади. Экзема ва псориаз касаллиги билан оғриган беморларда биотин (волвит) препаратини касалликни кечишига таъсирини ўрганиш.

Материал ва изланиш усуллари. Илмий изланишда беморларни қони зардобида биотин миқдорини ўрганишда микробиологик усулдан фойдаланилди [6, 7]. Бизни назоратимизда 44 нафар экзема ($n=20$) ва псориаз ($n=22$) билан оғриган беморлар бўлиб, улардан 22 нафари асосий гуруҳга (экзема — $n=11$ нафар, псориаз — $n=11$ нафар) кирди.

Олинган маълумотлар солиштириш йўли ва контрол гуруҳи маълумотлари (экзема — $n=10$ нафар, псориаз — $n=12$ нафар, жами 22 пациент) билан таққослаш орқали олиб борилди.

Комплекс даво таркибида витамин В8 бўлган волвит препаратидан фойдаланилди. Биотин (волвит) 1 таблеткадан 3 маҳалдан 3 ой давомида беморлар томонидан қабул қилинди. Маҳаллий давога индиферент малҳамлар ва кремлардан фойдаланилди.

Изланиш натижалари. Олинган маълумотларга кўра, экзема ва псориаз билан оғриган беморларда биотин етишмовчилиги кузатилган. Беморларни орасидаги 6 нафар алкоголь исътемол қилувчиларда оқсиллар билан боғлиқ витамин В8 шакллари кўрсаткичи 4 баробар камлиги кузатилди (меъёрда 25,2±0,3 нг%, беморларда 5,3±1,2 (экзема) ва 5,9±1,2 нг% (псориаз)).

Беморларни даволаш натижасида яхши терапевтик самарадорлик олингани кузатилди. Клиник соғайиш ва кескин яхшиланиш экзема билан оғриган 20 нафар бемордан 14 тасида (70%) ва псориаз билан оғриган 22 нафари пациентни 12 тасида (54,5%) аниқланди. Назорат гуруҳидаги беморларда позитив терапевтик натижалар 10 нафарида (45,5%) да кузатилди.

Барча биотин қабул қилган экзема ва псориаз билан оғриган беморларни қонини зардобида биотин миқдорини меъёрлашиши аниқланди. Назорат гуруҳидаги беморларни қон зардобидаги биотин даражасини ошиши кузатилмади. Беморларни орасидаги 6 нафар алкоголь исътемол қилувчиларда оқсиллар билан боғлиқ витамин B_8 шакллари кўрсаткичи даводан кейин ҳам ижобий томонга тўлиқ ўзгармагани кузатилди (меъёрда 25,2±0,3 нг%, беморларда 10,3±0,4 (экзема) ва 10,9±0,7 нг% (псориаз)).

Инсон организмида витамин B_8 моддалар алмашинувидаги зарур вазифаларни бажаради. Организмда биотин етишмовчилигини бошланғич даврида бу витаминни озод шаклларидан максимал фойдаланади ва ўзини имкониятларидан келиб чиқиб, биотинни оқсиллар билан боғлиқ миқдорини сақлашга ҳаракат қилади. Бунинг учун барча организмдаги биотинни резервидан, витаминни озод шаклларидан фойдаланади. Бу ҳолат организмга етарли миқдорда биотинни кириб келаётган вақтгача ёки ичак микрофлорасини бу витаминни синтезини қонда етарлича концентрациясини етказиб бергунча давом этади. Биотинни дефицити ошиб боргани сари витамин В8 ни кофермент ҳолатига ўтиш биотрансформация жараёнларини бузилишига олиб келади, буни оқибатида витаминни оқсиллар билан боғланган шакллари миқдори камайиши кузатилади.

Баъзи бир муаллифларнинг маълумотига кўра экзема ва псориаз билан оғриган беморларда биотинни етишмаслиги аниқланган, пациентларни қон зардобида биотин миқдорини пасайиши, ҳаммадан оқсиллар билан боғланган шаклларини камайиши алкогол истеъмол қилувчи беморларда кузатилиши бериб ўтилган [8].

Хулоса. Экзема ва псориаз билан оғриган беморларда витамин B_8 ни етишмаслигида биотин препаратини тавсия этилиши позитив терапевтик натижалар берди. Клиник соғайиш ва кескин яхшиланиш экзема билан оғриган 70% беморларда ва псориаз билан оғриган 54,5% пациентларда кузатилди.

Андижон вилоятида псориаз ва экзема билан оғриган беморларни зардобида витамин В8 миқдори камайиши кузатилади. Витамин В8 етишмаслигин қоплаш учун биотин препаратидан фойдаланиш яхши самара беради.

ЛИТЕРАТУРА

1. Идз М.Д. Витамины и минеральные вещества. — С-Пб: «Комплект». 1996. С. 503.
2. Лоу К. Все о витаминах. — М.: «Крон-Пресс». 1995. С. 311.
3. Обербайл К. Витамины-целители. — Минск: «Парадокс». 1997. С. 448.
4. Студницин А.А., Тищенко Л.Д. Витамины в дерматологии. — М.: «Медицина». 1969. 167 с.
5. Тищенко Л.Д. Витамины в дерматологии. Учебное пособие. — М.: УДН. 1987. С. 94.
6. Тищенко А.Л. Содержание биотина в сыворотке крови у больных экземой и псориазом // Вестник дерматологии. 1998. №5. С. 37–40.
7. Тищенко Л.Д., Рахмалевич Е.М. Инструкция по постановке метода микробиологического определения биотина в сыворотке крови с помощью ферментативного расщепления белковых компонентов витамина. (Методическое письмо). — М.: Минвуз СССР. 1985. С. 1–4.
8. Динамика содержания биотина в крови при лечении алкогользависимых форм экземы и псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 1999. №2. С. 21–22.

УДК: 615.5–08.849.19

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЛАЗЕРОВ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА КОЖУ

У.Ю. САБИРОВ, Ф.В. АЗИМОВА, А.Ш. ИНОЯТОВ, А.И. ШАКУРОВА, С.С. УМАРОВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

ЛАЗЕРЛАР ИШЛАШ ПРИНЦИПЛАРИНИНГ АСОСИ ВА УЛАР НУРЛАНИШИНИНГ ТЕРИГА ТАЪСИР ЭТИШ МЕХАНИЗМИ

У.Ю. Сабиров, Ф.В. Азимова, А.Ш. Иноятов, А.И. Шакурова, С.С. Умаров

Мақолада лазер нурланишининг биологик объектларга таъсири, ҳамда лазер нурланишининг турли параметрлари ва унинг дерматологияда қўлланилишини теоретик ассослари таърифланади.

Калит сўзлар: лазер, лазер дерматологияси.

SUMMARY

LASER — MAIN PRINCIPE OF ACTION AND BIOLOGICAL MECHANISM OF ACTION LASER RADIATION ON THE SKIN

U.Yu. Sabirov, F.V. Azimova, A.Sh. Inoyatov, A.I. Shakurova, S.S. Umarov

In article you can find full information regarding applying laser radiation on the skin, also particularly research of theoretical proof of laser applying and specifications of laser radiation.

Keywords: laser, laser dermatology.

РЕЗЮМЕ

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЛАЗЕРОВ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА КОЖУ

У.Ю. Сабиров, Ф.В. Азимова, А.Ш. Иноятов, А.И. Шакурова, С.С. Умаров

В статье описаны основные принципы воздействия лазерного излучения на биологические объекты, а также подробно рассматриваются различные параметры лазерного излучения и теоретическое обоснование его применения в дерматологии.

Ключевые слова: лазер, лазерная дерматология.

Современная эстетическая медицина широко представлена лазерными технологиями. При многих показаниях лазеры являются или единственным, или наиболее эффективным лечебным инструментом. Таким образом, понимание основных принципов воздействия лазерного излучения на кожу и знание алгоритма выбора параметров лазера для решения определенных эстетических задач — важнейшая необходимость для врачей, работающих в эстетической медицине.

Само слово «лазер», это аббревиатура от английского «Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation», что означает «усиление света с помощью индуцированного излучения» [11].

Отсчет эпохи лазерной медицины начался более полвека назад, когда в 1960 г., Теодор Мэйман впервые использовал в клинике рубиновый лазер. За рубиновым последовали другие лазеры: 1961 г. — лазер на иттриево-алюминиевом гранате с неодимом (Nd:YAG); 1962 г. — аргоновый; 1964 г. — лазер на диоксиде углерода (CO_2) [14].

В 1965 г. Леон Голдман сообщил об использовании рубинового лазера для удаления татуировок. В дальнейшем, вплоть до 1983 г., предпринимались различные попытки использования неодимового и аргонового лазеров для лечения сосудистых патологий кожи. Но их применение было ограничено высоким риском образования рубцов.

В 1983 г. в журнале «Science Рокс» Андерсон и Джон Пэрриш опубликовали разработанную ими концепцию селективного фототермолиза (СФТ), что привело к революционным изменениям в лазерной медицине и дерматологии [5]. Данная концепция позволила лучше понять процессы взаимодействия лазерного излучения с тканью. Это, в свою очередь, облегчило разработку и производство лазеров для медицинского применения [17].

Три свойства, присущие лазерному излучению, делают его уникальным:

1) ***когерентность:*** пики и спады волн располагаются параллельно и совпадают по фазе во времени и пространстве;

2) ***монохромность:*** световые волны, излучаемые лазером, имеют одинаковую длину, именно ту, которая предусмотрена используемой в лазере средой;

3) ***коллимация:*** волны в луче света сохраняют параллельность, не расходятся, и луч переносит энергию практически без потерь [13].

Методы лазерной хирургии применяются для манипуляций на коже намного чаще, чем на любых других тканях. Это объясняется, во-первых, исключительным разнообразием и распространенностью кожной патологии и различных косметических дефектов, а во-вторых, относительной простотой выполнения лазерных процедур, что связано с поверхностным расположением объектов, требующих лечения. В основе взаимодействия лазерного света с тканями лежат оптические свойства тканей и физические свойства лазерного излучения. Распределение света, попавшего на кожу, можно разделить на четыре взаимосвязанных процесса [12] (рис. 1):

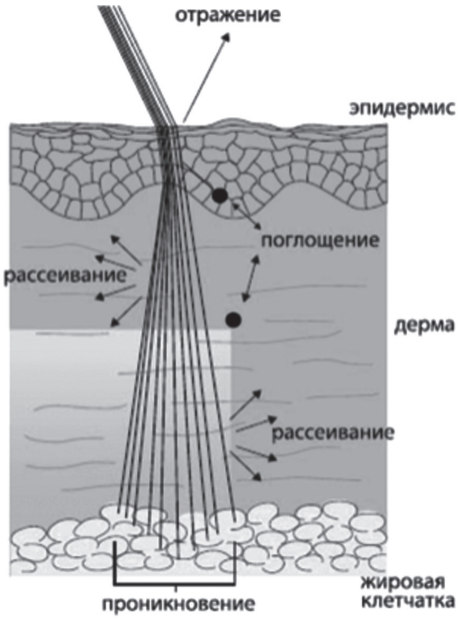


Рис. 1

— *отражение:* около 5–7 % света отражаются на уровне рогового слоя [12, 19].

— *поглощение (абсорбция)*: описывается законом Бугера-Ламберта-Бера. Поглощение света, проходящего сквозь ткань, зависит от его исходной интенсивности, толщины слоя вещества, через которое проходит свет, длины волны поглощаемого света и коэффициента поглощения. Если свет не поглощается, его воздействия на ткани не происходит. Когда фотон поглощается молекулой-мишенью (хромофором), вся его энергия передается этой молекуле. Важнейшими эндогенными хромофорами являются меланин, гемоглобин, вода и коллаген [1, 7]. К экзогенным хромофорам относятся красители для татуировок, а также частицы грязи, импрегнированные при травме [15, 21, 25];

— ***рассеивание:*** этот процесс обусловлен главным образом коллагеном дермы. Важность явления рассеивания состоит в том, что оно быстро уменьшает плотность потока энергии, доступной для поглощения хромофором-мишенью, а, следовательно, и клиническое воздействие на ткани. Рассеивание снижается с увеличением длины волны, делая более длинные волны идеальным средством доставки энергии в глубокие кожные структуры [10];

— *проникновение:* глубина проникновения света в подкожные структуры, как и интенсивность рассеивания, зависит от длины волны. Короткие волны (300–400 нм) интенсивно рассеиваются и не проникают глубже 100 мкм, а волны большей длины проникают глубже, так как рассеиваются меньше [25, 31].

Основными физическими параметрами лазера, определяющими воздействие квантовой энергии на ту или иную биологическую мишень, являются длина генерируемой волны, плотность потока энергии и время воздействия [24].

Длина генерируемой волны. Длина волны излучения лазера сопоставима со спектром поглощения самых важных тканевых хромофоров. При выборе этого параметра обязательно следует учитывать глубину расположения структуры-мишени (хромофора), поскольку рассеивание света в дерме существенно зависит от длины волны. Это означает, что длинные волны поглощаются слабее, чем короткие, соответственно, их проникновение в ткани глубже.

Необходимо также учитывать и неоднородность спектрального поглощения тканевых хромофоров:

— *меланин* в норме содержится в эпидермисе и волосяных фолликулах. Спектр его поглощения лежит в ультрафиолетовом (до 400 нм) и видимом (400–760 нм) диапазонах спектра. Поглощение меланином лазерного излучения постепенно уменьшается по мере увеличения длины волны света. Ослабление поглощения наступает в ближней инфракрасной области спектра от 900 нм. [24, 28]

— *гемоглобин* содержится в эритроцитах. Он имеет множество различных пиков поглощения. Максимумы спектра поглощения гемоглобина лежат в области УФ-А (320–400 нм), фиолетовом (400 нм), зеленом (541 нм) и желтом (577 нм) диапазонах [24, 29].

— *коллаген* составляет основу дермы. Спектр поглощения коллагена находится в видимом диапазоне от 400 до 760 нм и ближней инфракрасной области спектра от 760 до 2500 нм [24, 30, 31].

— *вода* составляет до 70 % дермы. Спектр поглощения воды лежит в средней (2500–5000 нм) и дальней (5000–10064 нм) инфракрасной областях спектра [22, 24] (рис. 2).

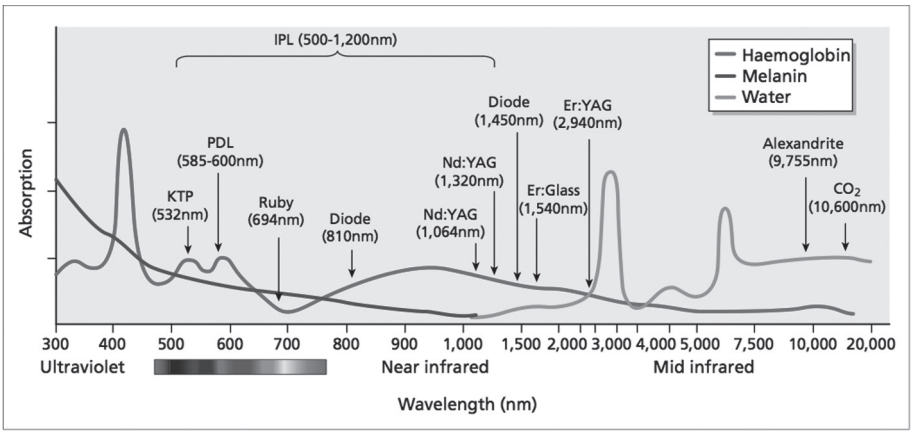


Рис. 2

Плотность потока энергии. Если длина волны света влияет на глубину, на которой происходит его поглощение тем или иным хромофором, то для непосредственного повреждения структуры-мишени важны величина энергии лазерного излучения и мощность, определяющая скорость поступления этой энергии. Энергия измеряется в джоулях (Дж), мощность — в ваттах (Вт, или Дж/с). На практике эти параметры излучения обычно используются в перерасчете на единицу площади — плотность потока энергии (Дж/см^2) и скорость потока энергии (Вт/см^2) или плотность мощности [1, 3, 30].

При взаимодействии лазерного света с тканью происходят следующие реакции.

— ***фотостимуляция:*** терапевтический лазер по энергетическим параметрам оказывает действие, не повреждающее биосистему, но в то же время этой энергии достаточно для активации процессов жизнедеятельности организма, например ускорения заживления ран [13, 30]. Для фотостимуляции используются низкоинтенсивные терапевтические лазеры;

— ***фотодинамическая реакция:*** воздействие светом определенной длины волны на фотосенсибилизатор (естественный или искусственно введенный), обеспечивающее цитотоксический эффект на патологическую ткань. В дерматологии фотодинамическое воздействие используется для лечения вульгарных угрей, псориаза, красного плоского лишая, витилиго, пигментной крапивницы и др. [30];

— ***фототермолиз и фотомеханические реакции*:** при поглощении излучения происходит преобразование энергии лазерного луча в тепло на том участке кожи, который содержит хромофор. При достаточной мощности лазерного луча это приводит к тепловому разрушению мишени**.** Селективный фототермолиз можно применить для удаления пороков развития поверхностно расположенных сосудов, некоторых пигментных образований кожи, волос, татуировок [32].

Лазеры можно классифицировать по типу активной среды, используемой для генерации фотонов. Различают следующие основные виды медицинских лазеров:

— газовые лазеры: CO_2-лазер, аргоновый, лазер на парах меди и т. д. Это первые лазеры, излучающие непрерывный луч света;

— твердотельные лазеры: рубиновый, Nd:YAG (неодимовый лазер), Er:YAG (эрбиевый лазер), KTP (неодимовый лазер), александритовый и т. д. Эти лазеры работают в импульсном режиме;

— жидкостные лазеры: лазеры на красителях. У этих лазеров очень короткая длительность импульсов и продолжительные интервалы между каждым импульсом. Энергия их лазерного излучения достаточно велика;

— диодные лазеры: имеют несколько длин волн, пригодных для процедур на мягких тканях [26].

ЛАЗЕРЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ДЕРМАТОЛОГИИ

1. ***CO_2 лазеры:*** лазерные лучи от этих лазеров поглощаются водой, содержащейся в кожном покрове, следовательно, они используются для омоложения кожи, удаления доброкачественных опухолей кожи, (бородавок, ксантелазм, слизистых кист и т.п.) и для хирургической резки.

2. ***Nd:YAG лазеры:*** активная среда представляет собой неодим в иттрий-алюминиевом гранате, длина волны 1064 нм. Эти лазеры имеют небольшое поглощение в меланине и гемоглобине и используются для лазерной эпиляции, лазерного лечения вен, лазерного фотоомоложения, лазерного лечения акне и лазерной хирургии кожи.

3. ***Q Switched Nd:YAG:*** лазеры имеют сильное поглощение в темных чернильных пигментах, следовательно, используются в лазерном удалении татуировок.

4. ***Er: YAG:*** лазеры имеют длину волны 2940 нм, их рабочей средой является эрбий в иттрий-алюминиевом гранате. Он поглощается водой в коже и используется для шлифовки кожи, лазерного фотоомоложения и удаления образований кожи.

5. ***Рубиновые лазеры:*** имеют длину волны 694 нм и в качестве рабочей среды содержат ионы хрома в оксиде алюминия. Рубиновый лазерный свет имеет очень сильное поглощение в меланине и черно-синих чернильных пигментах. Это особенно полезно для удаления татуировок, лазерной эпиляции и удаления пигментных (темных) поражений кожи.

6. ***Калий-титанил-фосфатный (KTP) лазер:*** лазер на второй гармонике излучения и длиной волны 532 нм с поглощением в гемоглобине и меланине используется для удаления сосудистых и пигментных поражений кожи.

7. ***Александритовые лазеры:*** длина волны 755 нм, используются для удаления синих, черных и зеленых татуировок, эпидермиса и дермы пигментаций, таких как при меланодермии.

8. ***Диодные лазеры:*** имеют различную длину волн. Поглощающими хромофорами являются меланин и гемоглобин в коже. Используются для лазерной эпиляции, лечения варикозной болезни и лазерного фотоомоложения.

9. ***Лазеры на красителях:*** в качестве активной среды содержат органические соединения в растворе (часто родамина) и имеют действующую длину волны между 400–800 нм. Поглощающими хромофорами являются гемоглобин и пигмент меланина. Полезны в лечении сосудистых поражений и неаблятивного омоложения кожи.

10. ***Эксимерные лазеры:*** содержат соединения ксенона, криптона и аргона, их целью являются молекулы белка и воды, имеют длину волн между 190–350 нм. Полезны при лечении псориаза и витилиго.

11. ***Фракционные лазеры:*** являются последними лазерами, которые производят микроскопические зоны воздействия и влияют на конкретную глубину в коже. Это особенно полезно для лечения угревой сыпи, морщин, поврежденной солнцем кожи, меланоза кожи и т. д. Длина волны находится в диапазоне 1550 нм, а поглощающими хромофорами является вода в ткани [2, 10, 26, 30, 17].

Виды лазерных вмешательств в дерматологии.

Все виды лазерных вмешательств в дерматологии могут быть условно подразделены на два типа:

I тип — операции, в ходе которых проводят абляцию участка пораженной кожи, включая эпидермис;

II тип — операции, нацеленные на избирательное удаление патологических структур без нарушения целостности эпидермиса [4, 15].

I тип — абляция. Этот феномен представляет собой одну из фундаментальных, интенсивно изучаемых, хотя еще и не до конца решенных проблем современной физики. Термин «абляция» переводится как «удаление» или «ампутация». В немедицинской лексике это слово означает размывание или таяние. В лазерной хирургии под абляцией понимают ликвидацию участка живой ткани непосредственно под действием на нее фотонов лазерного излучения. При этом имеется в виду эффект, проявляющийся именно в ходе самой процедуры облучения, в отличие от ситуации (например, при фотодинамической терапии), когда облученный участок ткани после прекращения лазерного воздействия остается на месте, а его постепенная ликвидация наступает позднее в результате серии местных биологических реакций, развивающихся в зоне облучения [2, 6].

Энергетические характеристики и производительность абляции определяются свойствами облучаемого объекта, характеристиками излучения и параметрами, неразрывно связывающими свойства объекта и лазерного луча, — коэффициентами отражения, поглощения и рассеивания данного вида излучения в данном виде ткани или ее отдельных составляющих. К свойствам облучаемого объекта относятся: соотношение жидкого и плотного компонентов, их химические и физические свойства, характер внутри- и межмолекулярных связей, термическая чувствительность клеток и макромолекул, кровоснабжение ткани и т. д. Характеристиками излучения — длина волны, режим облучения (непрерывный или импульсный), мощность, энергия в импульсе, суммарная поглощенная энергия и т. д. [3, 7].

Наиболее детально механизм абляции исследован при использовании CO_2-лазера (l = 10,6 мкм). Его излучение при плотности мощности 50 кВт/см^2 интенсивно поглощается молекулами тканевой воды. При таких условиях происходит быстрый разогрев воды, а от нее и неводных компонентов ткани. Следствием этого является стремительное (взрывное) испарение тканевой воды (эффект ваporизации) и извержение водяных паров вместе с фрагментами клеточных и тканевых структур за пределы ткани с формированием абляционного кратера. Вместе с перегретым материалом из ткани удаляется и бóльшая часть тепловой энергии. Вдоль стенок кратера остается узкая полоска разогретого расплава, от которого тепло передается на окружающие интактные ткани. При низкой плотности энергии (*см.* рис. 3*а*) выброс продуктов абляции относительно невелик, поэтому значительная часть тепла от массивного слоя расплава передается в ткань. При более высокой плотности (*см.* рис. 3*б*) наблюдается обратная картина. При этом незначительные термические повреждения сопровождаются механической травмой ткани за счет ударной волны. Часть разогретого материала в виде расплава остается вдоль стенок абляционного кратера, причем именно этот слой является резервуаром тепла, передаваемого в ткань за пределы кратера. Толщина этого слоя одинакова по всему контуру кратера. С повышением плотности мощности она уменьшается, а с понижением растет, что сопровождается соответственно уменьшением или увеличением зоны термических повреждений. Таким образом, повышая мощность излучения, мы добиваемся увеличения скорости удаления ткани, снижая при этом глубину термического повреждения [6].

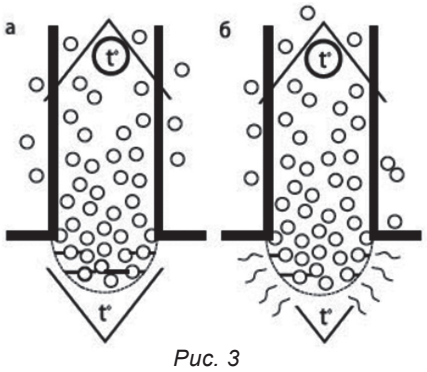


Рис. 3

Область применения CO_2-лазера очень обширна. В фокусированном режиме он используется для иссечения тканей с одновременной коагуляцией сосудов. В дефокусированном режиме за счет уменьшения плотности мощности производится послойное удаление (вапоризация) патологической ткани. Именно таким способом ликвидируют поверхностные злокачественные и потенциально злокачественные опухоли (базальноклеточная карцинома, актинический хейлит, эритроплазия Кейра), ряд доброкачественных новообразований кожных покровов (ангиофиброма, трихлеммома, сирингома, трихоэпителиома и др.), крупные послеожоговые струпы, воспалительные кожные заболевания (гранулемы, узелковый хондродерматит ушной раковины), кисты, инфекционные поражения кожи (бородавки, рецидивирующие кондиломы, глубокие микозы), сосудистые поражения (пиогенная гранулема, ангиокератома, кольцевидная лимфангиома), образования, обусловливающие косметические дефекты (ринофима, глубокие постугревые рубцы, эпидермальные родимые пятна, лентиго, ксантелазма) и др.

Дефокусированный луч CO_2-лазера используют и в сугубо косметической процедуре — так называемой лазерной дермабразии, то есть послойном удалении поверхностных слоев кожи с целью омоложения облика пациента [6]. В импульсном режиме с длительностью импульса менее 1 мс за один проход селективно вапоризируется 25–50 мкм ткани; при этом образуется тонкая зона резидуального термического некроза в пределах 40–120 мкм. Размеры этой зоны достаточны для временной изоляции дермальных кровеносных и лимфатических сосудов, что в свою очередь позволяет снизить риск формирования рубца.

Обновление кожи после лазерной дермабразии обусловлено несколькими причинами. Абляция уменьшает выраженность морщин и текстурных аномалий за счет поверхностного испарения ткани, тепловой коагуляции клеток в дерме и денатурации экстрацеллюлярных матричных белков. Во время процедуры происходит мгновенная видимая контракция кожи в пределах 20–25 % как результат усадки (сжатия) ткани из-за дегидратации и сжатия коллагеновых волокон. Наступление отсроченного, но более продолжительного результата обновления кожи достигается за счет процессов, связанных с реакцией тканей на травму. После воздействия лазером в области сформировавшейся раны развивается асептическое воспаление. Это стимулирует посттравматическое высвобождение факторов роста и инфильтрацию фибробластами. Наступающая реакция автоматически сопровождается всплеском активности, что неизбежно ведет к тому, что фибробласты начинают производить больше коллагена и эластина. В результате вапоризации происходит активация процессов обновления и кинетики пролиферации эпидермальных клеток. В дерме запускаются процессы регенерации коллагена и эластина с последующим их расположением в параллельной конфигурации [2, 6, 14, 31].

Аналогичные события происходят при использовании импульсных лазеров, излучающих в ближней и средней инфракрасной области спектра (1,54–2,94 мкм): эрбиевого с диодной накачкой (l = 1,54 мкм), тулиевого (l = 1,927 мкм), Ho:YSSG (l = 2,09 мкм), Er:YSSG (l = 2,79 мкм), Er:YAG (l = 2,94 мкм). Для перечисленных лазеров характерны очень высокие коэффициенты поглощения водой. Например, излучение Er:YAG-лазера поглощается водосодержащими тканями в 12–18 раз активнее, чем излучение CO_2-лазера. Как и в случае CO_2-лазера, вдоль стенок абляционного кратера в ткани, облученной Er:YAG-лазером, образуется слой расплава. Следует иметь в виду, что при работе на биоткани с этим лазером существенное значение для характера тканевых изменений имеет энергетическая характеристика импульса, в первую очередь его пиковая мощность. Это означает, что даже при минимальной мощности излучения, но более длительном импульсе резко возрастает глубина термонекроза. В таких условиях масса удаленных перегретых продуктов абляции относительно меньше массы оставшихся. Это обусловливает глубокие термические повреждения вокруг абляционного кратера. В то же время при мощном импульсе ситуация иная — минимальные термические повреждения вокруг кратера при высокоэффективной абляции. Правда, в этом случае положительный эффект достигается ценой обширных механических повреждений ткани ударной волной. За один проход эрбиевым лазером происходит абляция ткани на глубину 25–50 мкм с минимальным резидуальным термическим повреждением. Вследствие этого процесс реэпителизации кожи значительно короче, чем после воздействия CO_2-лазера [13].

II тип — селективное воздействие. К операциям этого типа относятся процедуры, в ходе которых добиваются лазерного повреждения определенных внутридермальных и подкожных образований без нарушения целостности кожного покрова. Эта цель достигается подбором характеристик лазера: длины волны и режима облучения. Они должны обеспечить поглощение лазерного света хромофором (окрашенной структурой-мишенью), что приведет к его разрушению или обесцвечи-

ванию за счет превращения энергии излучения в тепловую (фототермолиз), а в некоторых случаях и в механическую энергию. Мишенью лазерного воздействия могут быть: гемоглобин эритроцитов, находящихся в многочисленных расширенных дермальных сосудах при винных пятнах (PWS); пигмент меланин различных кожных образований; угольные, а также другие по-разному окрашенные инородные частицы, вводимые под эпидермис при татуировке или попадающие туда в результате иных воздействий [4, 6, 9].

Селективное воздействие лазера основано на теории селективного фототермолиза (Андерсон и Пэрриш, 1983 г.) основными положениями которой являются:

1) тканевые хромофоры, такие как меланин и гемоглобин, поглощают свет тем интенсивнее, чем короче длина волны излучения;

2) эффективность поглощения лазерного излучения в глубоких слоях кожи растет с увеличением длины волны, иными словами, чем больше длина волны, тем глубже проникает излучение;

3) чем меньше размеры мишени, тем короче должен быть импульс излучения;

4) при слишком коротком импульсе раньше разогрева мишени произойдет ее разрушение из-за ударных волн, обусловленных генерацией плазмы и оптическим пробоем [3, 4].

Идеальным можно считать такое воздействие, при котором лучи лазера поглощаются только структурами мишени, а за ее пределами поглощение отсутствует. Для достижения такого результата специалисту, выбравшему лазер с соответствующей длиной волны, оставалось бы лишь установить плотность энергии излучения и продолжительность экспозиций (или импульсов), а также интервалов между ними. Эти параметры определяют с учетом ВТР для данной мишени — промежутка времени, за который возросшая в момент подачи импульса температура мишени опускается на половину ее прироста по отношению к исходной. Превышение длительности импульса над значением ВТР вызовет нежелательный перегрев ткани вокруг мишени. К такому же эффекту приведет и уменьшение интервала между импульсами. В принципе, все эти условия могут быть смоделированы математически перед операцией, однако сам состав кожи не позволяет в полной мере воспользоваться расчетными данными. Дело в том, что в базальном слое эпидермиса находятся меланоциты и отдельные кератиноциты, которые содержат меланин. Поскольку этот пигмент интенсивно поглощает свет в видимой, а также близких к ней ультрафиолетовой и инфракрасной областях спектра («оптическое окно» меланина находится в пределах от 500 до 1100 нм), любое лазерное излучение в данном диапазоне будет поглощаться меланином. Это может привести к термическому повреждению и гибели соответствующих клеток. Более того, излучение в видимой части спектра поглощается также цитохромами и флавиновыми ферментами (флавопротеидами) как меланинсодержащих клеток, так и всех остальных типов клеток эпидермиса и дермы. Из этого следует, что при лазерном облучении мишени, расположенной под поверхностью кожи, некоторое повреждение эпидермальных клеток становится неизбежным. Поэтому реальная клиническая задача сводится к компромиссному поиску таких режимов лазерного облучения, при которых стало бы возможным достигать максимального поражения мишени при наименьшем повреждении эпидермиса (с расчетом на его последующую регенерацию, главным образом за счет соседних необлученных участков кожи) [3, 21].

Соблюдение всех этих условий применительно к конкретной мишени приведет к ее максимальному повреждению (разогреву или распаду) при минимальном перегреве или механической травме соседних структур [3, 21, 30].

Так, для облучения патологических сосудов винного пятна (PWS) наиболее рациональным является использование лазера с самой большой длиной волны, соответствующей пикам светопоглощения гемоглобина (l = 540, 577, 585 и 595 нм), при длительности импульсов порядка миллисекунд, поскольку при этом поглощение излучения меланином будет незначительным (положение 1 теории селективного фототермолиза). Относительно большая длина волны эффективно обеспечит глубинный прогрев ткани (положение 2), а сравнительно продолжительный импульс будет соответствовать весьма крупным размерам мишени (сосуды с эритроцитами; положение 3) [31] (рис. 4).

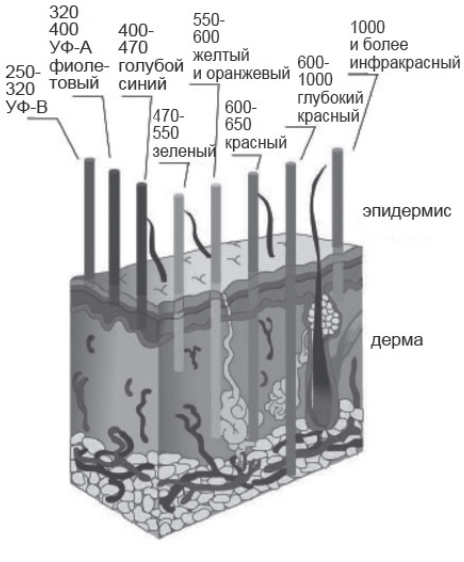


Рис. 4

Если же целью процедуры является ликвидация частиц татуировки, то помимо подбора длины волны излучения, соответствующей цвету этих частиц, потребуется установить продолжительность импульса, которая значительно меньше, чем в случае винных пятен, чтобы добиться механического разрушения частиц при

минимальном термическом повреждении других структур (положение 4) [31].

Разумеется, соблюдение всех этих условий не обеспечивает абсолютную защиту эпидермиса, однако исключает слишком грубое его повреждение, которое привело бы впоследствии к стойкому косметическому дефекту из-за чрезмерного рубцевания [31, 32].

ЛИТЕРАТУРА

1. Шептий О. В. Основные принципы и биологические механизмы воздействия лазерного излучения на кожу // Лазеры & Эстетика. № 1. 2012.
2. Доувер Дж. С. Лазеро и светолечение. — М.: «Рид Элсивер». 2010. С. 5–7
3. Неворотин А. И. Введение в лазерную хирургию. Учебное пособие. — С-Пб.: СпецЛит., 2000.
4. Неворотин А. И. Лазерная рана в теоретическом и прикладном аспектах // Лазерная биология и лазерная медицина: практика. Мат. докл. респ. школы-семинара. Часть 2. — Тарту-Пюхяярве: Изд-во Тартуского университета ЭССР. 1991. С. 3–12.
5. Anderson R.R., Parish J.A. The optics of human skin. J Invest Dermatol 1981; 77:13–19.
6. Anderson R.R., Parrish J.A. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. Science 1983; 220:524–527.
7. Goldman L., Blaney D.J., Kinde D.J. et al. Effect of the laser beam on the skin: preliminary report. J Invest Dermatol 1963; 40:121–122.
8. Kaminer M.S., Arndt K.A., Dover J. S. et al. Atlas of cosmetic surgery. 2nd ed. — Saunders-Elsevier. 2009.
9. Margolis R.J., Dover J.S., Polla L.L. et al. Visible action spectrum for melanin-specific selective photothermolysis. Lasers Surg Med. 1989; 9:389–397.
10. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, Christopher Griffiths, Rook's Textbook of Dermatology 8 edition. 2010.
11. Einstein A. Zur quantentheorie der Strahlung. Physikalische Gesellschaft Zurich Miteilungen. 1916; 18:47–62.
12. Maiman T. Stimulated optical radiation in ruby. Nature 1960; 187: 493–4.
13. Goldman L. Pathology of the effect of the laser beam on the skin. Nature 1963; 197:912–4.
14. Anderson R.R., Parrish J.A. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. Science 1983; 220:524–7.
15. Waner M., Suen J.Y. Lasers in head and neck cancer. In: Myers E, Suen JY, eds. Cancer of the Head and Neck, 4th edn. New York: WB Saunders, 2003:679–92.
16. Altshuler G.B., Anderson R.R., Manstein D. et al. Extended theory of selective photothermolysis // Lasers Surg Med 2001; 29:416–32.
17. Dierickx C., Alora M.B., Dover J.S. A clinical overview of hair removal using lasers and light sources // Dermatol Clin 1999; 17:357–66.
18. Battle E.F., Suthamjariya K., Alora M. et al. Very long-pulsed (20–2000 ms) diode laser for hair removal on all skin types // Lasers Surg Med 2000; 12 (Suppl.): 21 (Abstract).
19. Raulin C., Goldman M.P., Weiss M., Weiss R.A. Treatment of adult port-wine stains using intense pulsed light therapy (Photoderm VL): brief initial clinical report // Dermatol Surg 1997; 23:594–601.
20. Goldberg D.J., Meine J.G. Treatment of facial telangiectases with the diode pumped frequency doubled Q-switched Nd:YAG laser // Dermatol Surg 1998; 24:828–32.
21. Polla L.L., Tan O.T., Garden J.M., Parrish J.A. Tunable pulsed dye laser for the treatment of benign cutaneous vascular ectasia // Dermatologica 1987; 174:11–17.
22. Astner S., Anderson R. Treating vascular lesions // Dermatol Ther 2005; 18:267–81.
23. Raulin D., Weiss R.A., Schonermark M.P. Treatment of essential telangiectasias with an intense pulsed light source (PhotoDerm VL) // Dermatol Surg 1997; 23:941–6.
24. Hsia J., Lowery J.A., Zelickson B. Treatment of leg telangiectasia using a long pulse dye laser at 595 nm. // Lasers Surg Med 1997; 20:1–5.
25. Kauvar A.N.B., Lou W.W. Pulsed alexandrite laser for the treatment of leg telan-giectasia and reticular veins // Arch Dermatol 2000; 136: 1371–5.
26. Weiss R.A., Weiss M.A. Early clinical results with a multiple synchronized pulse 1064 nm laser for leg telangiectasias and reticular veins // Dermatol Surg 1999; 25:399–402.
27. Tan O.T., Hurwitz R.M., Stafford T.J. Pulsed dye laser treatment of recalcitrant verrucae: a preliminary report // Lasers Surg Med 1993; 13: 127–37.
28. Huilgol S.C., Barlow R.J., Markey A.C. Failure of pulsed dye laser therapy for resistant verrucae // Clin Exp Dermatol 1996; 21:93–5.
29. Logan R.A., Zachary C.B. Outcome of carbon dioxide laser therapy for persistent cutaneous viral warts // Br J Dermatol 1989; 121: 99–105.
30. Alster T.S., Williams C.M. Treatment of keloid sternotomy scars with the 585 nm flashlamp pumped pulsed dye laser // Lancet 1995; 345: 198–200.
31. Zelickson B.D., Mehregan D.A., Wendelschfer-Crabb G et al. Clinical and histologic evaluation of psoriatic plaques treated with a flashlamp pulsed dye laser. // J Am Acad Dermatol 1996; 35:64–8.
32. Ammirati C.T., Hruza G.J. Treatment of granuloma faciale with the 585 nm pulsed dye laser // Arch Dermatol 1999; 135:903–5.

УДК:616.5:613.49–085.26–036

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БОТУЛОТОКСИНА В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИИ

А.Б. РАХМАТОВ, И.Р. РАХИМОВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИЯДА БОТУЛОТОКСИНИНГ ҚЎЛЛАНИШИ

А.Б. Рахматов, И.Р. Рахимов

Ҳар хил дерматокосметологик муаммоларда ботулотоксини қўллаш саволлари кўриб чиқилмоқда.

Калит сўзлари: дерматокосметология, ботулотоксинлар, даволаш, натижа.

SUMMARY

THE USE OF BOTULOTOXIN IN THE DERMATOCOSMETOLOGY

A.B. Rakhmatov, I.R. Rakhimov

This report presents some aspects of the use of botulotoxin in the various dermatocosmetological problems.

Keywords: dermatocosmetology, botulotoxin, treatment, prognosis.

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БОТУЛОТОКСИНА В ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИИ

А.Б. Рахматов, И.Р. Рахимов

В статье рассматриваются вопросы использования ботулотоксина при различных дерматокосметологических проблемах.

Ключевые слова: дерматокосметология, ботулотоксины, лечение, прогноз.

Ботулинотерапия является одной из ведущих терапевтических методик в эстетической медицине. Согласно данным Американского общества эстетических пластических хирургов (ASAPS — the American Society for Aesthetic Plastic Surgery) эта методика лидирует среди существующих малоинвазивных эстетических процедур. За период с 1997 г. по 2010 г. количество процедур с ботулотоксином возросло на 4171,7 % у мужчин и на 3592,9 % у женщин. И хотя соотношение пациентов-мужчин и пациенток-женщин во всем мире остается примерно 1 : 9, ботулинотерапия остается самой популярной процедурой для мужского населения. По данным ASAPS, в 2011 г. в США было проведено: свыше 4 млн процедур ботулинотерапии; более 1,6 млн процедур контурной пластики; свыше 1,4 млн процедур удаления волос; более 720 тыс. процедур IPL лазерной терапии. Из этих данных видно, что чаще всего пациентам проводили инъекции ботулотоксина (46,5 %) и на втором месте — инъекции филлеров [1, 2, 5, 8, 16, 17, 21].

Современная дерматокосметология предполагает изучение мимики лица с характером и полом человека, причем установлена четкая взаимосвязь между характерными гендерными чертами лица и чувствами, мыслями человека, что имеет важное значение при установлении межличностных контактов [13, 14, 15].

Следует указать, что гендер — это совокупность социальных ожиданий относительно поведения, которое характерно для мужчин или для женщин, причем с учетом этого формируются понятия мужественности и женственности [15].

Следует отметить, что в настоящее время постоянно растет число пациентов-мужчин, обращающихся к дерматокосметологу с целью эстетической коррекции тех или иных возрастных изменений. В отличие от женщин, мужчины не могут точно объяснить, что бы им хотелось изменить в своем внешнем облике. В этой связи все проблемы пациент должен решать с врачом-дерматокосметологом, который и должен наметить план возможной возрастной коррекции, когда и создается доверительная атмосфера «врач — пациент». Причем необходимо помнить, что пациентов-мужчин в первую очередь беспокоит вопрос о том, чтобы использованные манипуляции не изменили их внешний облик и у окружающих не было каких-либо подозрений о возможном применении косметологических манипуляций [13].

Таким образом, пациент-мужчина хочет после процедур выглядеть моложе, что обусловленно гендерными особенностями, так как мужская психология не преследует цели самоукрашения. В этой связи дерматокосметолог должен обязательно учитывать психологические, анатомические и физиологические особенности мужчин.

При проведении ботулинотерапии с целью эстетической коррекции инволюционных изменений необходимо учитывать следующие моменты:

верхняя треть лица мужчин отличается выступающими лобными буграми, покатым высоким лбом, утолщенной птозированной линией надбровных дуг. Для мужчин характерна жирная, пористая, плотная кожа, ввиду чего образующиеся складки имеют выраженный характер, так как они захватывают практически все слои кожи [11, 13].

Для пациентов-мужчин дозировки ботулотоксина типа А увеличивают, как правило, минимум на 30–50% по сравнению с женщинами. Например, тактика ведения пациента-мужчины, у которого выражены лобные бугры, будет заключаться в применении ботулотоксина в глабеллярной области в минимальных дозировках. Одной из наиболее сложных и одновременно интересных исходных состояний у мужчин является птозированная линия бровей, которая оценивается по методике, предложенной С.В. Грищенко (2009):

— высоко поднятую бровь характеризует угол подъема брови (УПБ) 20° и больше;
— среднеподнятую бровь характеризует УПБ от 10° до 19°;
— прямую бровь характеризует УПБ менее 10°;
— высокое положение бровь занимает, если внутренний ее край (ВКБ) находится на расстоянии 1,3 см и более;
— среднее положение от 1,2 до 1 см;
— низкое положение менее 0,9 см.

Если показатели ВКБ < 0,9 см и УПБ < 10°, то диагностируется птоз брови; если показатели ВКБ > 0,9 см, а УПБ < 10°, то диагностируют птоз наружного края брови.

Следует подчеркнуть, что мимические мышцы даже в пределах одной мышцы могут компенсаторно перераспределять мышечную нагрузку и активность. Это свойство лежит в основе многочисленных лифтинговых технологий, применяемых в ботулинотерапии, особенно при работе с затылочно-лобной мышцей. В этой связи ботулотоксин пациентам с птозированной линией бровей вводят на границе с верхней третью лба. Параллельно при этих состояниях необходимо вводить указанный препарат в глабеллярные и периорбитальные области, таким образом, будут задействованы превентивно и другие мышцы, участвующие в процессе птоза. Следовательно, в таких случаях инъекции ботулотоксина производят в область лба (45 ЕД), межбровья (75 ЕД), латеральной периорбитальной зоны (по 17,5 ЕД).

Здесь будет уместно напомнить, что признаки старения включают в себя комплекс определенных изменений: деформацию костей черепа, подкожно-жировой клетчатки и мышечной ткани. Под воздействием гравитационного птоза, в результате опущения и изменения формы перечисленных позиций, начинают превалировать присущие гендерные признаки. В этой связи для дерматокосметолога важно определить у каждого пациента его гендерные признаки, так как во время старения могут проявляться гендерные признаки противоположного пола, а это в свою очередь приводит к усилению выраженности возрастных изменений.

Значение оценки гендерных особенностей пациентов в рамках комплексной профилактики инволюционных признаков старения принципиально важно для практической дерматокосметологии. Следует отметить, что методика коррекции динамических мимических морщин ботулотоксином характеризуется высокой эффективностью как у мужчин, так и у женщин, хотя последние преследуют разные цели, обусловленные гендерной принадлежностью. Поэтому при лечении гиперкинетических морщин у мужчин должны подбираться адекватные дозы ботулотоксина, а также учитываться гиперкинетическая мимика в зависимости от гендерных особенностей конкретного пациента.

При первом осмотре пациента дерматокосметолог обращает внимание на состояние лба, которое оценивает внутреннее состояние человека, и в данном случае одним из первых симптомов, который обращает на себя внимание, является «морщина гнева» (морщина межбровья), в большей степени свойственная для мужского гендера. При таких состояниях ботулотоксин вводится в 2 точки, причем следует инъецировать глубоко вплоть до надкостницы (глубина всей иглы) и доза препарата составляет в среднем 15–20 ЕД препарата на одну точку. Вторая точка предусматривает более поверхностное введение препарата по линии брови [12].

Вторым по частоте и значимости у мужчин является гипертонус в зоне нижней трети лица, когда отмечается опускание углов рта, что придает человеку выражение печали, разочарования или недовольства. В этих случаях производится поверхностное инъекцирование, отступя 1 см от m. mandibularis, латерально направляя кончик иглы, вводится примерно 10 ЕД ботулотоксина.

Особо нужно выделить m. mentalis, которая глубоко располагается, причем она не вплетается в m. orbicularisoris. Особенностью данной мышцы является тот факт, что ее действие направлено противоположно по отношению к остальным мимическим мышцам. Ее сокращение приводит к сморщиванию подбородка и на его поверхности образуются ямочки в виде апельсиновой корки. Ботулотоксин вводится по 5 ЕД в две точки параллельно на 1–2 см ниже губно-краевой борозды. Эти примеры являются наиболее частыми гендерными факторами у мужчин [15].

В случаях женского пола преобладают спазмы других групп мимических мышц, например, женщины крайне редко хмурятся, они чаще удивляются, поэтому у них поднимаются брови. При проведении ботулотерапии задействуют точки, приводящие к сохранению общей линии бровей (введение в одну точку 15–20 ЕД препарата

«Диспорт»). Зоны межбровья у женщин задействованы в меньшей степени, чем у мужчин, в связи с чем вводятся минимальные дозы ботулотоксина (4–8 ЕД препарата).

Следует указать, что параорбитальная область является наиболее важной для женщин, так как по выражению глаз чаще всего судят о настроении человека: опущенные вниз латеральные углы глаз отражают грусть и печаль, поднятые вверх — радость и удивление. В данной области морщины быстро переходят в статические, так как кожа вокруг глаз тонкая, сухая и лишена подкожно-жировой клетчатки. Постоянная мимическая активность круговой мышцы глаза приводит к формированию первых морщин именно в данной локализации. В связи с этим для женщин выбирают точку введения ботулотоксина в область безопасного угла 90°, отступая на 1 см от орбиты. Дозу препарата выбирают индивидуально в зависимости от гипертонуса мышцы, в среднем 5–15 ЕД ботулотоксина в одну точку. Максимальная доза на обе стороны составляет 60 ЕД ботулотоксина, так как при этом отсутствуют нежелательные побочные эффекты в виде отека и пастозности параорбитальной зоны.

В центральной части лица обращается внимание на усугубление носогубной борозды, куда также возможно введение ботулотоксина, хотя технически эта манипуляция считается более сложной из-за возможности ишемизации конкретной мышцы.

Ботулинотерапия в Узбекистане применяется уже в течение нескольких лет, но не все дерматологи знают что это такое. Впервые ботулотоксин был использован в медицинских целях в 1973 г. в офтальмологии. В 1980 г. были получены первые сведения о применении ботулотоксина для лечения косоглазия. Только через 8 лет после этого ботулотоксин был использован в косметологии для разглаживания морщин [8].

Процедуры введения ботулотоксина очень популярны и достаточно востребованы во всем мире. Препараты ботулотоксина широко используются во многих отраслях медицины (офтальмология, неврология, хирургия, эстетическая медицина), являясь достаточно эффективным и безопасным миорелаксирующим средством [7]. В эстетической медицине ботулотерапия надежно себя зарекомендовала как метод выбора при коррекции мимических морщин [4].

Однако на практике встречаются случаи неэффективности ботулотерапии, связанные со следующими факторами: нарушение условий транспортировки и содержания ботулотоксина, отсутствие должного мастерства у дерматокосметолога, неадекватный подбор дозировок препарата, нарушения в технике выполнения инъекций, несоблюдение рекомендаций после проведения процедуры и другое.

Ботокс — это ботулинический токсин, который медики называют самым ядовитым ядом. Его действие на организм человека основано на том, что он нарушает нервно-мышечную передачу и вызывает паралич поперечно-полосатой мускулатуры. В случае с ботоксом этот паралич является временным. Отравить человека может только большое количество токсина, попавшего в организм с пищей. Дозы, которые применяются в дерматокосметологической практике, в несколько тысяч раз меньше токсической дозы, при которой могут появляться первые признаки отравления. Ботокс является белком, поэтому обладает свойствами, которые могут вызывать аллергическую реакцию. Но при введении его в небольших дозах аллергические реакции обычно не возникают. Во всяком случае информации об аллергии на ботокс практически нет.

Кроме того, ботулотоксин является иммуногенным белком, обладающим способностью к продуцированию нейтрализующих антиботулотоксиновых антител, которые могут приводить к снижению чувствительности пациента к препарату, что способствует ослаблению либо полному отсутствию клинического эффекта [4].

Согласно литературным данным, антителогенез имеет место при применении ботулинотерапии как в высоких, так и в низких дозах. Наблюдались пациенты, имевшие антитела к ботулотоксину А, которые были невосприимчивы к лечению [18]. Поэтому весьма актуален поиск факторов, которые, помимо образования антител, либо в совокупности с антителогенезом, оказывают влияние на выраженность и продолжительность эффекта эстетической ботулинотерапии.

В.О. Матыцин и соавт. [4] провели 87 пациентам ботулинотерапию по эстетическим показаниям. Анализировали эффективность терапии, а также были выделены клинические случаи низкой эффективности использования ботулотоксина, причем были исключены случаи некорректного введения препарата. Пациентам выполняли инъекции препаратами ботулотоксина А в мимические мышцы проблемных зон, назначая в низких дозировках: диспорт — от 60 до 200 ЕД и ботокс — от 20 до 100 ЕД.

Оценивали клинический эффект ботулинотерапии по международной шкале GAIS, разработанной для объективной и субъективной оценки результатов косметологических процедур. Было установлено, что пациенты со слабым либо отсутствием эффекта ботулинотерапии имели достоверно более низкие уровни цитокинов (IL–1β, IL–6, TNF-α), чем пациенты с умеренным и хорошим эффектом. Содержание же IL–4, наоборот, у пациентов с отсутствием эффекта терапии несколько превышало средние значения этого цитокина в остальных группах ($p > 0,05$). Авторы делают заключение, что при введении адекватных

терапевтических доз ботулотоксина А основная его часть оказывает фармакологическое действие в зоне введения, остальные молекулы связываются с образовавшимися либо имеющимися антителами, продукция которых находится под контролем системы цитокинов. В этом случае эффект имеет место, поскольку активность ботулотоксина А носит дозозависимый характер.

Механизм действия ботулотоксина заключается в разглаживании динамических морщин за счет ингибирования активности нервно-мышечных синапсов. Внутри клетки-мишени легкая цепь типа А расщепляет белок SNAP–25 и ингибирует выделение ацетилхолина, что вызывает временную химическую денервацию мышцы. Через некоторое время прорастают новые коллатеральные нервные окончания, однако, когда функция нервного окончания после завершения действия ботулотоксина восстанавливается, коллатерали подвергаются обратному развитию [8, 9].

Ботокс и диспорт выпускаются в лиофилизированной форме, поэтому к ним добавляют солевой раствор перед употреблением. Солевой раствор с консервантами оказывает благоприятный умеренный анальгезирующий эффект. Инъекция раствора высокой концентрации позволяет вводить очень маленький объем с точным введением токсина и минимальным распространением на окружающие области. Объем солевого раствора зависит, в основном, от области применения и желаемой степени диффузии ботулотоксина. Например, в области шеи требуется более широкая диффузия и предпочтительна более низкая концентрация, тогда как при лечении глубоких морщин в области надпереносья необходим фокальный эффект ботулотоксина, чтобы избежать птоза, который может развиваться при диффузии в мышцу, поднимающую верхнее веко [3, 9, 10, 17, 19, 22].

Ботокс вводят для того, чтобы вызвать временный паралич лицевой мимической мускулатуры, поскольку именно из-за частого сокращения мимических мышц лица происходит образование морщин. Интересной особенностью ботокса является то, что он может останавливать гипергидроз (повышенную потливость) сроком до шести месяцев. Так что его введение в последнее время назначают не только для устранения морщин.

Следует подчеркнуть, что длительность действия препарата зависит от индивидуальных особенностей человека и варьирует от трех месяцев до года, а в среднем, продолжается 6 месяцев. Этого времени вполне достаточно для того, чтобы кожа в месте морщины восстановилась, особенно в сочетании с другими омолаживающими процедурами.

Применение ботулинического токсина (БТА) в клинической медицине и косметологии в течение 30 лет показало, что ботулинотерапия является высокоэффективным методом коррекции возрастных изменений [9]. Не так давно инъекции БТА в область нижней трети лица проводились весьма ограниченно. Однако сегодня ботулинотерапия рассматривается как одна из наиболее используемых методик, которая способна проводить коррекцию гравитационного птоза мягких тканей лица.

Определенный риск ботулинотерапии в указанной области обусловлен высокой физиологической нагрузкой на мышцы нижней трети лица, неточной оценкой индивидуальных особенностей мимики, синергических и антагонистических взаимоотношений сопредельных мышц, а также с определенными погрешностями применяемой технологии введения препарата. Несмотря на это, данная технология отличается перспективностью, так как позволяет корректировать доминирующую роль непроизвольных мышечных сокращений в нижней трети лица. Следует указать, что залогом успешной коррекции морщин с помощью ботулинотерапии служит хорошее знание топографической анатомии мышц лица и их взаимодействия [11, 13, 14].

Использование в медицинской практике новых лекарственных средств создает предпосылки для успешного внедрения в практику интегративных методов лечения. Одним из таких средств является ботулинический токсин типа А (БТ-А). Сегодня в распоряжении практических врачей имеется четыре препарата БТ-А: «Диспорт» (Франция), дозировка 500/300 ЕД; «Ботокс» (США), дозировка 100 ЕД; «Лантокс» (Китай), дозировка 100/50 ЕД и «Ксеомин» (Германия), дозировка 100/50 ЕД.

Появление на рынке препарата «Диспорт 300 ЕД» позволяет взглянуть на хорошо известный в практике препарат по-новому. Как начинающие, так и опытные дерматокосметологи найдут именно в этой дозировке свои преимущества. Несмотря на разное количество пациентов и особенности ботулинотерапии, они смогут более широко применять данный препарат [10]. Диспорт-300 ЕД является удобной дозировкой по следующим соображениям:

— для начинающих специалистов;
— для специалистов с небольшой практикой ботулинотерапии;
— для приверженцев данного препарата;
— для семейных пар или двух пациентов, знающих друг друга;
— для демонстрации вскрытия флакона;
— для незапланированных пациентов;
— во время «низкого сезона» (например, летом).

Через 2 недели после проведения процедуры ботулинотерапии осуществляется контрольный осмотр выполненной коррекции. Если продолжает сохраняться повышенная активность определенных мышц лица, то это указывает на недостаточность дозы введенного препарата при первой процедуре. По стандарту ведения пациентов следующую процедуру предполагается выпол-

нить через 4 месяца. Все особенности, которые были зафиксированы на контрольном осмотре, должны учитываться при проведении следующей процедуры ботулинотерапии. В частности, предусматривается повышение дозировки препарата до 8–10 ЕД на каждую точку введения для снятия спазма мышечных волокон.

Рассматривая вопросы, связанные с применением ботулинотерапии, нельзя не упомянуть о средствах, являющихся якобы альтернативой ботулотоксина. Речь идет о так называемых «конкурентах», так как в середине 90-х годов прошлого века выяснилось, что один из искусственно синтезированных пептидов (гексапептид) может оказывать миорелаксирующее действие, подобное действию ботокса. Предположение подтвердилось в ходе плацебо-контролируемого исследования с участием добровольцев, отметивших, что через 28 дней после начала использования препарата, содержащего данный компонент, ощущалось расслабление мышц и сглаживание морщин. Конечно, эффективность гексапептида оказалась ниже, чем у ботулотоксина, но при этом у гексапептида не было побочных эффектов, в основном потому, что он наносился на кожу, а не вводился в инъекциях. При нанесении гексапептида на кожу миорелаксирующее действие наступает не сразу, а примерно через 10 дней.

Несмотря на широкое использование ботулинотерапии, большинство публикаций принадлежит небольшому числу авторов и освещает относительно узкий круг вопросов [6]. Если о возможных побочных эффектах, осложнениях и причинах этих состояний специалисты более или менее осведомлены, то вопрос вторичной и первичной резистентности по-прежнему остается в некотором смысле «terraincognita». Почти все практикующие дерматокосметологи сталкивались с полной или частичной нечувствительностью пациентов к ботулотоксину и вынуждены были так или иначе разрешать возникающие проблемные ситуации, связанные в основном с недовольством пациентов [18, 20, 21].

Практически однозначно установлен факт корреляции между повышенным риском развития нечувствительности к ботулотоксину и использованием препаратов с адъювантными протеинами, а также с увеличением количества невысоких доз инъекций и небольшим промежутком между ними.

Следует указать, что любой практикующий дерматокосметолог неизбежно будет сталкиваться с проблемами низкой чувствительности или с полном ее отсутствием к ботулотоксину. Для того чтобы минимизировать риск развития нечувствительности, необходим более тщательный отбор пациентов. Так, пациенты молодого возраста (младше 25–30 лет), страдающие заболеваниями, связанными с повышенной иммунной реактивностью, системными заболеваниями, входят в группу риска. Следует избегать бустер-инъекций, сокращения промежутка между инъекциями менее 6–8 месяцев несмотря на то, что длительность эффекта предыдущей инъекции составляла 3–4 месяца. В тех случаях, когда у пациента отмечается снижение или отсутствие чувствительности к ботулотоксину, оптимальным является удлинение перерыва лечения до 3–4 лет, а также дальнейший контроль титра специфических антител ботулотоксина А — АВ.

В тех случаях, когда из-за определенной резистентности к ботулотоксину нельзя проводить ботулинотерапию, дерматокосметолог должен уметь использовать альтернативные методы неинвазионной терапии и физиотерапевтические процедуры.

Таким образом, применение ботулотоксина является одним из наиболее эффективных методов воздействия в эстетической медицине. Необходимо обратить внимание конкретно на пациента, оценить его мимику, анатомию и функциональную асимметрию лица, анализируя клиническую ситуацию обязательно с учетом пола, возраста и возможных признаков старения. Для того чтобы процедура ботулинотерапии была направлена на устранение гиперкинетических морщин, должна быть правильно подобрана дозировка препарата, а также должны учитываться гендерные особенности пациента. При соблюдении указанных правил будет соблюден паритет не только для самого пациента, но и для дерматокосметолога. Диагностируемые дерматокосметологом на первичном приеме особенности костной и мягкотканной архитектоники лица требуют дифференцированного подхода к назначению ботулинотерапии, в основу которой прежде всего должен быть положен принцип: «Не навреди». В настоящее время критерием успешной работы в эстетической медицине является не только работа с зарегистрированными методиками и сертифицированными препаратами. Результат от применения препарата должен быть ожидаемым, подкреплен многочисленными научными исследованиями. Дерматокосметолог должен смело гарантировать результат ботулинотерапии своему пациенту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Мингазова Л.Р. Комплексная реабилитация пациентов с эстетическими проблемами в области лица с применением ботулотоксина типа А («Лантокс») // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2008. №5. С. 26–31.

2. Жабоева С. Н. Клиническое применение БТА у мужчин // Kosmetik International. 2010. № 3. С. 70–76.
3. Капулер О.М. Применение препарата «Диспорт» у мужчин с индивидуальными особенностями архитектоники верхней трети лица // Экспериментальная и клиническая дерматология. 2011. № 5. С. 35–38.
4. Матыцин В.О., Королькова Т.Н., Иванов А.М. Содержание ключевых цитокинов в крови как предиктор эффективности ботулинотерапии в эстетической медицине // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013. № 2. С. 8–12.
5. Априенко М.В. Расширение возможностей применения ботулотоксинов // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2011. № 4. С. 51–53.
6. Орасмяэ-Медер Т. Проблемы формирования иммунорезистентности к ботулиническому токсину в эстетической практике // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012. № 5. С. 34–37.
7. Орлова О.Р. Применение ботулотоксина в неврологии и косметологии // Нувель эстетик (Русское издание). 1998. № 7. С. 25–27.
8. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. применение ботакса в клинической практике // Каталог. — Москва. 2001. 208 с.
9. Панова О.С., Санчес Е.А. Применение препарата Диспорт для коррекции гиперкинетических складок, инволюционно измененной кожи в области лица // Вестник эстетической медицины. 2011. Т. 10. № 4. С. 35–42.
10. Румянцева Е.Е. Диспорт–300 ЕД: удобство применения и безупречное качество // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012. № 5. С. 45–50.
11. Тредевик П., Кошуа Р., Ингаллина Ф. Анатомия лица для ботулинотерапии // Инъекционные методики в косметологии. 2010. № 4. С. 10–14.
12. Шелехов С. В. Интегральный подход к управлению мимикой с помощью ботулинического токсина А // Инъекционные методики в косметологии. 2010. № 4. С. 2–10.
13. Юцковская Я.А., Дикая А.С. Ботулинотерапия периорбитальной области с учетом ее анатомического строения. Коррекция параорбитальных морщин у пациенток со славянским типом глаз // Эстетическая медицина. 2011. № 2. С. 189–197.
14. Юцковская Я.А., Таран М.Н. Ботулинотерапия нижней трети лица. Клинический опыт инъецкирования // Эстетическая медицина. 2013. № 3. С. 337–344.
15. Юцковская Я.А., Таран М.Г., Сайбель А.В. Гендерные особенности применения ботулотоксина типа А // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2013. № 4. С. 27–31.
16. Carruthers A., Carruthers J.D.A. Botulinum toxin type A: history and current cosmetic use in the upper face // Semin Cutan Med Surg. 2001. Vol. 20. P. 71–84.
17. Carruthers J.D.A., Carruthers A. Botox use in the mid and lower face and neck // Semin Cutan Med Surg. 2001. Vol. 20. P. 85–92.
18. Doellgast G.J., Brown J.E., Kaufman J.A. Sensitive assay for measurement of antibodies to Cloctridiumbotulinum neurotoxins A, B, and E: use of hapten-labeled-antibody elution to isolate specific complexes // J. Clin. Microbiol. 1997. Vol. 35. P. 578–583.
19. Frampton J.E., Easthope S.E. Botulinum toxin A: a review of its use in the treatment of glabellar frown lines // Amer.J. Clin. Dermatol. 2003. Vol. 4. P. 709–725.
20. Kessler K.R., Benecke R. The EBD test — a clinical test to the detection of antibodies to botulinum toxin type A // Movement Disorders. 1997. Vol. 12. P. 95–99.
21. Lowe N.J., Ascher B., Heckman M., Kumar C. Botox facial aesthetics study team. Double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-response study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A in subjects with crows feet // Dermatol. Surg. 2005. Vol. 31. P. 257–262.
22. Semchyshyn N., Sengelmann R.D. Botulinum toxin: a treatment of perioral rhytids // Dermatol. Surg. 2003. Vol. 29. P. 490–495.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

УДК: 616.5:616–053.2–083.98:615.26–085.

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОЖНОЙ И ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ш.М. КАБУЛОВ, Д.А. МУРАТХАНОВА, Ш.Б. ТУРСУНОВ, Т.У. АБДУЛЛАЕВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз;
Ташкентская медицинская академия, кафедра кожных и венерических болезней;
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

ХУЛОСА

ВИТАМИН ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ ТЕРИ КАСАЛЛИКЛАРИ АМАЛИЁТИ ВА ПЕДИАТРИЯ АМАЛИЁТИДА ҚЎЛЛАНИШИ

Ш.М. Кабулов, Д.А. Муратханова, Ш.Б. Турсунов, Т.У. Абдуллаев

Витаминлар — ташқаридан танага кирувчи ҳаёт учун муҳим моддалардир. Ҳар бир витамин танада ўзининг аниқ бир вазифасини бажаради. А, К, Д, Е витаминлари ёғда эриган ҳолатда бўлса ва овқат рационида етарли миқдорда ёғ бўлган ҳолларда организм томонидан яхши сўрилади. Мақолада ёғда эрувчи витаминларнинг хусусиятлари баён этилган.

SUMMARY

THE USAGE OF VITAMINE PREPARATIONS IN THE DERMATOLOGICFL AND PEDIATRICAL PRACTICE

Sh.M. Kabulov, D.A. Muratkhanova, Sh.B. Tursunov, T.U. Abullaev

The vitamins ave vital necessary substances entering to the organism from out. Each vitamine performs its exad in the organism. The vitamines A, K, D, E are digested bu the organism if they are solubled in fat and in the presence of the sufficient number of fats in tne regimen of nutrition.
There were declared about the features of fat-soluble vitamins in this artide.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОЖНОЙ И ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ш.М. Кабулов, Д.А. Муратханова, Ш.Б. Турсунов, Т.У. Абдуллаев

Витамины — жизненно необходимые вещества, поступающие в организм извне. Каждый витамин выполняет свою конкретную функцию в организме.
Витамины А, К, Д, Е усваиваются организмом, если они растворены в жире и при наличии в рационе питания достаточного количества жиров.
В статье приведены сведения о свойствах жирорастворимых витаминов.

Применение витаминных препаратов и их синтетических аналогов ввиду их разностороннего влияния на организм получает все более широкое распространение в медицинской практике. Это определяется прежде всего тем, что витамины, в отличие от других групп лекарственных средств, являются естественными регуляторами процессов тканевого метаболизма.

Витамины — жизненно необходимые вещества поступающие в организм извне. Основное их значение заключается в способности ускорять (катализировать) реакции, которые протекают в клетках организма человека, а также участвовать в образовании важных веществ — ферментов.

Большинство витаминов входят в состав различных коферментов, после сочетания которых с апоферментами образуются энзимы, регулирующие определенные виды обмена. Каждый витамин выполняет свою конкретную функцию в организме.

Основным источником витаминов является пища, преимущественно растительная, а также микрофлора кишечника, синтезирующая фолиевую кислоту, витамины группы В и некоторые другие.

Велика роль витаминов в процессе развития растущего организма. Поэтому недостаток или отсутствие тех или иных витаминов в рационе питания человека приводит к заметным нарушениям жизненных процессов и возникновению таких болезней, как авитаминозы и гиповитаминозы.

В настоящее время значительно расширился арсенал витаминных препаратов как за счет

создания более эффективных пролонгированных лекарственных форм, так и внедрения в медицинскую практику новых препаратов. Это обусловливает необходимость ознакомления врачей общей практики с современными достижениями витаминотерапии и витаминопрофилактики.

На данное время открыты и изучены более 30 видов витаминов. По физико-химическим свойствам их разделяют на две большие группы:

жирорастворимые (группы А, Д, Е, К), т.е. растворимые в липидах, характеризующиеся термостабильностью, устойчивостью к действию кислот и оснований. Витамины этой группы могут накапливаться в организме;

водорастворимые (группы В, С, РР), отличающиеся термолабильностью, способностью разрушаться в основной среде и устойчивостью в кислой среде. Витамины данной группы не кумулируются в организме.

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ, ИМЕЮЩИЕ НАИБОЛЕЕ ВАЖНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Витамин А (ретинол) — аэвит, декамевит, компливит, рыбий жир. Назначают внутрь, в/м, наружно.

Показания: авитаминоз, куриная слепота, ослабление зрения, задержка роста (у детей), сухая кожа, сухие ломкие ногти и волосы (рано седеющие и выпадающие), расстройство половых функций, частые инфекции, заболевания печени, ожоги, пиодермия, псориаз, экзема.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Побочные действия: снижение аппетита, поражение кожи, гепатоспленомегалия, припухлость и боли в суставах, выпадение волос, повышение концентрации липидов в крови.

Лечебные дозы: при авитаминозах легкой и средней степени: взрослым — до 33000 МЕ/сут.; при ксерофтальмии, пигментном ретините 50000–100000 МЕ/сут.; детям — 1000–5000 МЕ/сут. в зависимости от возраста; при заболеваниях кожи взрослым — 50000–100000 МЕ/сут., детям — 5000–10000–20000 МЕ/сут.

Выводится препарат медленно: за 21 день чуть более 30% от введенной дозы, в связи с этим имеется риск кумуляции при повторных его введениях.

Витамин Д (кальциферол) — эргокальциферол (витамин $Д_2$); холекальциферол (витамин $Д_3$) — вигантол + кальций $Д_3$ + никомед; акводетрим. Драже, 0,5%-й спиртовой раствор, масляный раствор.

Показания: гипо- и авитаминозы, кожные болезни (хроническая экзема, псориаз и др.).

Противпоказания: идиопатическая гиперкальцемия, индивидуальная непереносимость.

Побочные действия: гипервитаминоз Д, диспептические явления (потеря аппетита, тошнота, запор), повышение концентрации фосфатов (при приеме больших доз).

Применение: для профилактики рахита детям на первом году жизни (с 2-недельного возраста) — по 1 капле ежедневно; для недоношенных детей дозу увеличивают до 2 капель; на втором году жизни, особенно в зимний период, дозу увеличивают; детям со спазмофилией — по 10 капель 3 р/сут.; взрослым: для профилактики остеомоляции — ежедневно по 1–2 капли; для лечения гипопаратиреоза — по 10000–200000 МЕ/сут., дозу корригируют в соответствии с содержанием кальция в крови.

Препарат с осторожностью назначают пожилым пациентам.

Выведение витамина Д осуществляется с желчью в кишечнике (30% введенной дозы за 24–48 ч.). С мочой выводится лишь 1–2% препарата за 1–2 дня. Период полувыведения — 18–31 день и более.

Витамин Е (токоферол) — витрум витамин Е, витамин Е форте, токоферол ацетат. Внутрь, в/м, масляные растворы.

Показания: гипо- и авитаминозы, заболевания печени, инфекционные болезни, кожные болезни (псориаз, дерматиты).

Противопоказания: индивидуальная непереносимость.

Побочные действия: повышенная утомляемость, болезненность в молочных железах, тромбофлебиты и даже тромбозы, диспептические явления и изменения концентрации тиреоидных гормонов, повышение уровня холестерина в плазме крови при длительном применении.

Применение: по 100–300 мг/сут., при необходимости дозу увеличивают до 1 г/сут.; при заболеваниях кожи — по 50–100 мг/сут. в течение 20–40 дней.

Витамин К (менохинен, филлохинон) — фитоменодион, витамин К (конакион), витамин $К_3$ (викасол). Внутрь, в/в, в/м.

Показания: гипо- и авитаминозы, заболевания печени, язвенная болезнь желудка, при запорах, гепатите.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость. При гемофилии и болезни Верльгофа препараты этой группы положительного влияния не оказывают.

Побочные действия: при введении в/в — анафилактические реакции, гемолитическая анемия, гипербилирубинемия и желтуха; при парентеральном введении новорожденным, особенно недоношенным, детям с дефицитом глюкозо–6-фосфотдегидрогеназы эритроцитов могут развиться гемолиз, поражения кожи.

Применение: средние лечебные дозы: взрослым — 10–15 мг/сут. в/м.; суточная доза — 30 мг, 15–30 мг/сут. внутрь; детям до года — 25 мг/сут; до 2 лет — 6 мг/сут.; 3–4 года — 8 мг/сут.; 5–9 лет — 10 мг/сут.; 10–14 лет — 15 мг/сут.

Кратность применения — 2–3 р/сут., продолжительность лечения — 3–4 сут.; после перерыва на 4-е сутки курс лечения повторяют.

Для новорожденных дозы не должны превышать 4 мг.

Вышеперечисленные жирорастворимые витамины усваиваются организмом, если они рас-

творены в жире и при наличии в рационе питания достаточного количества жиров.

Потребность организма в витаминах меняется в зависимости от возраста, пола, профессии, климата, состояния здоровья, интенсивности труда.

Проводя фармакотерапию витаминными препаратами, следует учитывать прежде всего то, что потребность организма ребенка в витаминах относительно выше, чем взрослого, из-за напряженности обменных процессов, связанной с интенсивным ростом и развитием ребенка.

Взаимодействие жирорастворимых витаминов с другими лекарственными средствами

Витамины	Препараты	Механизм взаимодействия
Ретинол	Кислоты Препараты щитовидной железы	Разрушение; уменьшение действия гормонов; угнетение функции передней доли гипофиза.
Эргокальциферол	Токоферол Соли кальция Препараты йода Окислители, минеральные кислоты Тетрациклин	Окисление токоферола; повышение токсичности витамина; инактивация (окисление) витамина; разрушение и инактивация; нарушение всасывания витамина.
Токоферол	Соли тяжелых металлов, щелочно-реагирующие вещества, препараты железа, серебра, окислители	Разложение и инактивация

Витамины этой группы могут накапливаться в организме, что создает реальные предпосылки для возникновения явлений гипервитаминоза.

ГИПЕРВИТАМИНОЗ

Жирорастворимые витамины могут накапливаться в организме и приводить к интоксикации.

Гипервитаминоз А: бесконтрольное применение препаратов ретинола, особенно в больших дозах, может привести к интоксикации.

Признаки избытка: боль головная (с тошнотой и рвотой), в животе, костях и суставах; желто-красная окраска кожи; выпадение волос; шелушение кожи; ночная потливость.

В сыворотке крови повышается активность щелочной фосфатазы при нормальном уровне кальция и фосфора.

При длительном приеме препаратов, особенно у детей, развивается хроническая интоксикация витамином А.

При острой или хронической интоксикации необходимо отменить препарат. В качестве антогонистов можно назначить тироксин, витамины группы Д и кислоту аскорбиновую.

Гипервитаминоз Д: при применении больших доз витамина Д, а также при бесконтрольном применении препаратов могут развиться явления интоксикации (гипервитаминоз Д): потеря аппетита, тошнота, головная боль, общая слабость, раздражительность, сухость кожи с бледно-серым, иногда желтушным оттенком, кожный зуд, повышение артериального давления, появление в моче гиалиновых цилиндров, белка, лейкоцитов.

Токсическое действие больших доз витамина Д ослабляется при одновременном приеме витамина А.

В случае появления признаков гипервитаминоза отменяют препарат, резко ограничивают прием витамина А.

Гипервитаминоз Е: при бесконтрольном применении витамина Е могут развиться явления интоксикации: тошнота, метеоризм, диарея, а также повышение артериального давления, склонность к тромбозам.

Гипервитаминоз К: интоксикация может наблюдаться только при введении синтетического витамина и проявляться желтушностью склер.

В заключение можно сказать, что полипрогмазия, самолечение, нерациональное и необоснованное назначение, недостаточная осведомленность практических врачей, а также бесконтрольное применение витаминных препаратов значительно снижают эффективность лечения, сопровождаются ростом нежелательных побочных реакций. Больного с противопоказаниями витаминных препаратов обязательно должен ознакомить врач, кроме того, их перечень приводится в инструкции по применению. Поэтому необходимо учитывать вышеизложенную информацию и принимать конкретные меры для того, чтобы назначенные витаминные препараты действовали максимально эффективно.

Таким образом, витамины в естественных источниках усваиваются лучше и оказывают более благотворное влияние, чем их препараты, которые следует рассматривать как крайнюю меру.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурбелло В.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. — Москва. 2007. С. 399.
2. Робертсона Д., Шилковски Н. Справочник педиатра. — Москва. 2009. С. 612.
3. Кац П.С., Мавлянов И.Р., Махкамова Р.К. Клиническая фармакология. — Ташкент. 2012. С. 402.
4. Справочник жизненно важных лекарственных средств Республики Узбекистан. — Ташкент. 2002. С. 332.
5. Энциклопедический справочник «Современные лекарства». — Москва. 2006. С. 857.

УДК: 615. 12.06.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И ЖАРОПОНИЖАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА 1,4-БИС-(БРОМОБЕНЗОИЛОКСИ)-БУТИН–2

Ш.М. КАБУЛОВ, Ш.М. МАХСУМОВ, О.А. ЗАЙЦЕВА, Д.А. МУРАТХАНОВА, Д.А. ХАСАНОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз; Ташкентская медицинская академия; Ташкентский институт усовершенствования врачей

ХУЛОСА

1,4-БИС-(БРОМОБЕНЗОЛОКСИ)-БУТИН–2 ПРЕПАРАТИНИНГ ЯЛЛИҒЛАНИШИГА ҚАРШИ, ОҒРИҚ ҚОЛДИРИШИГА ВА ИСИТМА ТУШИРИШИГА ТАЪСИРИ

Ш.М. Кабулов, Ш.М. Махсумов, О.А. Зайцева, Д.А. Муратханова, Д.А. Хасанова

Мазкур ишда 1,4-бис-(бромбензиоилокси)-бутин–2 препаратининг тери ва бошқа касалликлардаги яллиғланишга қарши, оғриқ қолдиришига ва иситма туширишига таъсири ўрганилади. Препаратнинг ялиғланишга қарши таъсири формалин. декстрин, сератонин, коррагинин, гистамин ва простагландинлар билан чақирилган асептик артритларда ўрганилади. Препарат бу артритларда яллиғланишга қарши таъсири жиҳатидан вольтарен, индометацин ва бутадиондан анча устун туради. Булардан ташқари препаратда оғриқ қолдириш, иситмани тушириш ва аллергияга қарши таъсири борлиги аниқланди.

Калит сўзлар: тери касалликлари, яллиғланиш, яллиғланишига қарши препарат, анальгезия, иситма тушириш таъсири.

SUMMARY

ANTI-INFLAMMATORY, ANALGESIC AND ANTIPYRETIC ACTION OF DRUG 1,4-BIS(BROMBENZOYLOXI)-BUTIN–2

Sh.M. Kabulov, Sh.M. Makhsumov, O.A. Zaytseva, D.A. Murathanova, D.A. Hasanova

Current investigation was performed with a research purpose of anti-inflammatory, analgesic and antipyretic action of drug 1,4-bis-(brombenzoyloxi)-butin–2. For finding out of anti-inflammatory action of this drug we examined it's influence on aseptic arthritis that was caused by formalin, dextran, serotonin, corraginin, histamine and prostaglandin.We found out that drug according to ability of suppress of inflammation that caused by various flogogenic agents dominates over voltaren, indomethacin and butadione, and moreover it has antipyretic and antiallergic features.

Keywords: skin diseases, inflammation, anti-inflammatory drug, analgesia, antipyretic action.

РЕЗЮМЕ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И ЖАРОПОНИЖАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА 1,4-БИС-(БРОМОБЕНЗОИЛОКСИ)-БУТИН–2

Ш.М. Кабулов, Ш.М. Махсумов, О.А. Зайцева, Д.А. Муратханова, Д.А. Хасанова

В статье представлено исследование по изучению противовоспалительного, анальгетического и жаропонижающего действия препарата 1,4-бис-(бромбензиоилокси)-бутин–2, в частности, его влияние на асептические артриты, вызванные формалином, декстраном, серотонином, коррагинином, гистамином и простагландином. Выявилось, что препарат по способности подавлять воспаление, вызванное различными флогогенными агентами, заметно превосходит вольтарен, индометацин и бутадион, кроме того, обладает жаропонижающим и противоаллергизирующим свойствами.

Ключевые слова: кожные заболевания, воспаление, противовоспалительный препарат, анальгезия, жаропонижающее действие.

Повышение эффективности фармакотерапии кожных заболеваний, в патогенезе которых лежит воспалительный процесс, является одной из важнейших проблем современной медицины. В фармакологической коррекции воспалительной реакции широкое распространение получили нестероидные противовоспалительные (ПВ) средства. Однако в условиях длительного применения они приводят к целому ряду тяжелых побочных явлений и осложнений, подробно описанных во многих монографиях, обзорных и научных статьях. Выявление эффективных ПВ препаратов, лишенных в определенной степени недостатков, присущих нестероидным ПВ средствам, представляет большой интерес.

В этом плане изучение новых классов ПВ средств имеет важное значение.

Цель исследования. Экспериментальное изучение противовоспалительного, анальгетического и жаропонижающего действия препарата 1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2.

Материал и методы исследования. Изучение ПВ свойств препарата проводили на известных моделях асептических артритов, вызванных

различными раздражителями: формалином, декстраном, серотонином, каррагенином, гистамином, простагландином, которые вводили в количестве 0,1 мл в тыльную поверхность апоневроза голеностопного сустава животных (крыс). О ПВ активности препарата судили по разности объема (онкометрически) лапок контрольных и подопытных животных в динамике. У крыс объем лапок измеряли с помощью водяного плетизмометра перед введением формалина, а затем через 3, 6, 24 часа и один раз в сутки в течение 7 дней. Исследуемый препарат вводили за 2 часа до введения формалина. При других видах воспаления онкометрию осуществляли до введения раздражителей и каждый час в течение 6 часов и через 24 часа после воздействия флогогенных агентов.

Влияние препарата на экссудативную фазу воспаления изучали на модели асептического перитонита, который вызывали у крыс введением в брюшную полость животных 1 мл 0,2%-го раствора нитрата серебра. Препарат вводили внутрь в дозах 50, 100 и 150 мг/кг за 2 часа до опыта. Критерием противовоспалительной активности служила разница в количестве экссудата у контрольных и подопытных животных. Влияние препарата на болевую чувствительность изучали на крысах по методу А.К. Сангайло; жаропонижающее действие — на мышах на фоне предварительного введения стандартного раствора пирогенала; противоаллергический эффект — на морских свинках общепринятым методом. Противовоспалительную активность исследуемого препарата изучали сравнительно с широко применяемыми в медицине противовоспалительными средствами — вольтареном, индометацином и бутадионом. Полученный цифровой материал подвергался статистической обработке с использованием стандартного пакета программ Statistika for Windows общеизвестным методом вариационной статистики с оценкой значимости показателей и различий рассматриваемых выборок по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования. Изучение противовоспалительного действия препарата выявило его высокую активность при различных видах асептического артрита. Препарат оказывал выраженное тормозящее влияние на течение формалинового артрита начиная с малых доз: в дозе 50 мг/кг подавлял развитие воспалительного процесса на 48,1%. С увеличением дозы до 100 и 150 мг/кг отмечалось усиление эффекта на 53,5% и 59,8% соответственно, тогда как на данной модели вольтарен в дозе 10 мг/кг подавлял развитие воспалительного процесса на 40,1%, индометацин в дозе 15 мг/кг — на 40,1% и бутадион в дозе 100 мг/кг — на 28,4%. Следовательно, исследуемый препарат является более активным и превосходит вольтарен и индометацин в 1,5 раза, бутадион — в 2,5 раза (табл. 1).

Таблица 1

Влияние 1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2, вольтарена, индометацина и бутадиона на воспаление, вызванное различными флогогенными агентами (при P < 0,05)

Препарат	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Торможение воспаления (в %), вызванного						
			формалином	каррагинином	декстраном	гистамином	серотонином	простагландином	нитратом серебра
1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2	50	8	48,1	44,2	34,3	33,9	32,4	15,3	38,5
1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2	100	8	53,5	50,9	45,2	43,2	42,9	18,2	43,4
1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2	150	8	59,8	55,1	48,1	47,1	48,5	20,1	46,7
вольтарен	10	8	41,4	40,3	41,1	37,4	37,9	39,5	38,1
индометацин	15	8	40,1	36,3	39,3	36,1	36,0	38,0	35,2
бутадион	100	8	28,4	28,0	26,9	28,4	27,1	27,8	28,0

Как видно из таблицы 1, высокую ПВ активность проявляет препарат и на моделях асептических артритов, вызванных гистамином, серотонином, декстраном, каррагинином и простагландином. Сопоставление данных выявило, что по способности подавлять воспаление изучаемый препарат заметно превосходит вольтарен, индометацин и бутадион.

При изучении влияния препарата на экссудативную фазу воспаления было отмечено уменьшение количества жидкости в брюшной полости по сравнению с контролем. По этому показателю 1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2 превосходит препараты сравнения в 2 раза.

Были проведены эксперименты по влиянию препарата на порог болевой чувствительности животных. Вначале у всех крыс-самцов определяли порог болевой чувствительности, затем животные были разделены на четыре группы. Первая группа — контрольная. Животным этой группы вводили суспензию 3%-го крахмального клейстера. Крысам второй группы исследуемый препарат вводили в дозе 50 мг/кг, третьей — в дозе 100 мг/кг, четвертой — в дозе 150 мг/кг. Из-

мерение болевой чувствительности проводили через каждые 30 минут в течение 5 часов.

В ходе экспериментов было установлено, что порог болевой чувствительности у животных контрольной группы оставался таким же, как и до введения суспензии 3%-го клейстера, тогда как препарат в дозе 50 мг/кг повышал порог болевой чувствительности на 42,3% по сравнению с исходным уровнем. При увеличении дозы препарата отмечено повышение порога болевой чувствительности (табл. 2).

Таблица 2

Влияние 1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2 на болевую чувствительность у крыс

Препарат	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Порог болевой чувствительности (в условных единицах):					
			до введения препарата	после введения препарата через:				
				60 мин.	120 мин.	180 мин.	240 мин.	300 мин.
Контроль	—	8	20,3±0,2	20,9±0,21	20,0±0.23	20,5±0,22	21,0±0,19	20,9±0,24
1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2	50	8	19,6±0,18	25,8±0,15	27,4±0,18	27,9±0,17	27,5±0,16	24,2±0,17
1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2	100	8	19,1±0,21	26,1±0,14	27,7±0,13	28,4±0,19	28,0±0,19	25,1±0,17
1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2	150	8	20,1± 0,17	27,8±0,15	29,1±0,14	29,9±0,13	29,0±0,15	26,4±0,19

Следовательно, исследуемый препарат довольно значительно повышает порог болевой чувствительности у крыс.

Повышение температуры тела является одним из основных компонентов воспалительного процесса и возникает в результате деструктивных изменений тканей, что приводит к образованию и поступлению в общий кровоток продуктов распада белка, полисахаридов и т.д. В этом плане изучение влияния препарата на температуру тела животных представляет определенный интерес. В первой серии экспериментов изучено влияние препарата на температуру интактных животных. Анализ полученных результатов показал, что температура тела у животных контрольной группы, которым вводили крахмальную суспензию, колебалась в течение наблюдаемого периода всего на 0,1–0,2 градуса. У подопытных мышей после введения препарата уже через 30 минут отмечалась тенденция к снижению температуры тела. Так, препарат в дозе 50 мг/кг вызывает снижение температуры тела на 0,5 градуса, в дозе 100 мг/ кг — на 0,6, а в дозе 150 мг/кг — на 0,7 градуса по Цельсию. Продолжительность действия препарата составляет 3–4 часа.

Во второй серии экспериментов было изучено влияние препарата на температуру тела животных, предварительно получавших пирогенал. У всех подопытных животных приблизительно через 2 часа после введения пирогенала отмечалось повышение температуры тела на 2,3–2,5 градуса по Цельсию. Последующее введение препарата уже через 30 минут вызывало снижение температуры тела. Этот эффект постепенно нарастал и спустя 2–3 часа после введения препарата доходил до максимума.

Так, у животных через 3 часа после введения препарата в дозе 50 мг/кг веса наблюдалось снижение температуры тела, в дозе 100 мг/кг — на 1,6–1,7 градуса, а в дозе 150 мг/кг — на 1,9–2,0 градуса. Затем наблюдалось постепенное понижение температуры тела животных почти до нормы (табл. 3).

Таблица 3

Влияние 1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2 на температуру тела мышей с пирогенальной лихорадкой

Препарат	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Температура тела, °С					
			до введения препарата	после введения препарата через:				
				60 мин.	120 мин.	180 мин.	240 мин.	300 мин.
Контроль	—	10	36,4±0,05	37,8±0,07	39,1±0,09	38,8±0,08	38,1±0,09	37,2±0,06
1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2	50	10	36,6±0,04	38,2±0,05	39,3±0,06	37,7±0,07	37,2±0,06	36,8±0,07
1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2	100	10	36,4±0,05	37,9±0,05	39,1±0,05	37,4±0,05	37,0±0,07	36,8±0,06
1,4-бис-(бромобензоилокси)-бутин–2	150	10	36,5±0,03	38,0±0,06	39,2±0,07	37,2±0,05	37,0±0,06	36,7±0,08

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что препарат снижает температуру тела животных, в условиях лихорадочной реакции, вызванной введением пирогенала, он отчетливо понижает температуру тела животных, т.е. оказывает выраженное жаропонижающее действие.

Изучение противоаллергического действия исследуемого препарата показало, что он проявляет противоаллергический эффект, что проявляется легким течением анафилактического шока и уменьшением количества погибших животных. Так, если в контрольной группе после введения разрешающей дозы лошадиной сыворотки погибли 10 (100%) из 10 морских свинок, то при введении препарата в дозе 50 мг/кг погибли 8 (80%) из 10, а в дозах 100 и 150 мг/кг — 7 (70%) из 10 и 6 (60%) из 10 соответственно.

Таким образом, удачное сочетание противовоспалительного, анальгетического, жаропонижающего и противоаллергического свойств у препарата делает его перспективным при лечении различных заболеваний воспалительного характера с аллергическими явлениями.

ВЫВОД

1) 1,4-бис-(бромбензоилокси)-бутин–2 является высокоактивным противовоспалительным средством и по своей активности превосходит вольтарен, индометацин и бутадион;

2) проявляет анальгетический, жаропонижающий и противоаллергический эффект;

3) в качестве потенциального противовоспалительного средства представляет определенный теоретический и практический интерес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джураев А.Д., Закиров У.Б., Раджапова Ш.Д. Противовоспалительная активность некоторых производных 3,4-бис-(2 бензоилокси)-пиразола // Хим.-фарм. журнал. 1998. №4. С. 32–34.
2. Курмуков А.Г., Зокиров С. А. О противовоспалительном действии экстракта из растения Coribolis gortschocidi // Фарм. журнал. 2010. №4. С. 61–63.
3. Шоисламов Б.Ш., Махсумов Ш.М., Зайцева О.А. Изучение некоторых сторон механизма противовоспалительного действия дифенил-/бис-(бензоилокси)-силона // Фармацевтический вестник Узбекистана. 2010. №3. С. 41–43.
4. Якубова Л,К., Чирко М.Ю., Махсумов Ш.М., Зайцева О.А. Некоторые механизмы противовоспалительного действия препарата 3,4-бис-(2-бромобензоиллоксиметил)-пиразола // Вестник Ташкентской медицинской академии. 2013. №1. 2013. С.31–35.
5. Manuchair Ebadi. Pharmacology. Lippincott-Raven publishers. Philadelphia. — New York. 2002. 326 p.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК: 616.5-07-085

СЛУЧАЙ КОНТАКТНО-АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, ВЫЗВАННОГО МАСЛОМ ЧЕРНОГО ТМИНА

Д.Х. АБДИЕВА, М.С. ВАЛИЕВА, Х.И. АЛИЕВ, Н.И. ДЫРДА, Т.Т. УСТОБАЕВА

Таджикский государственный медицинский университет, кафедра кожных и венерических болезней

ХУЛОСА

ҚОРА ТМИН МОЙИ КЕЛТИРИБ ЧИҚАРГАН КОНТАКТ-АЛЛЕРГИК ДЕРМАТИТ ҲОЛАТИ

Д.Х. Абдиева, М.С. Валиева, Х.И. Алиев, Н.И. Дырда, Т.Т. Устобаева

Қора тмин мойи натижасида юзага келган контакт аллергик дерматитнинг клиник ҳолати кўриб чиқилмоқда, уларнинг клиник аҳамияти ва дорилар ёрдамида даво усуллари кўрсатиб ўтилмоқда.

Калит сўзлар: дерматитлар, клиника, даволаш.

SUMMARY

THE CASE OF ALLERGIC CONTACT DERMATITIS AS A RESULT OF EXTERNAL USE OF BLACK SEED OIL

D.H. Abdieva, M.C. Valieva, H.I. Aliev, N.I. Dirda, T.T. Ustobaeva

The case described of allergic contact dermatitis, which arisen as a result of external use of black seed oil in medicina purposes, wich the clinical picture and treatment of disease.

Keywords: dermatitis, clinical value, treatment.

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ КОНТАКТНО-АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, ВЫЗВАННОГО МАСЛОМ ЧЕРНОГО ТМИНА

Д.Х. Абдиева, М.С. Валиева, Х.И. Алиев, Н.И. Дырда, Т.Т. Устобаева

В статье приводится клинический случай развития контактно-аллергического дерматита, вызванного маслом черного тмина, выделены клинические особенности и методы медикаментозной терапии.

Ключевые слова: дерматиты, клиника, лечение.

Аллергодерматозы — это гетерогенная группа заболеваний кожи, в патогенезе которых ведущее значение принадлежит аллергической реакции немедленного или замедленного типа. В группу аллергодерматозов, согласно большинству существующих в медицине классификаций в настоящее время, включают аллергический дерматит, атопический дерматит, контактный дерматит, различные формы экзем, нейродермит, хейлит, крапивницу, отек Квинке, почесуху, токсидермии.

Как известно, аллергические заболевания называют «болезнями современной цивилизации» [1]. Заболеваемость аллергодерматозами напрямую коррелирует с частотой заболеваемости аллергией. В структуре заболеваемости аллергией удельный вес аллергодерматозов составляет, по данным разных авторов, 20–40 % [2].

В последнее десятилетие значительно участились случаи медикаментозных дерматитов, особенно аллергических. В практике дерматологов, а также врачей других специальностей, довольно часто наблюдается непереносимость сульфаниламидов, антибиотиков, новокаина, соединений брома, йода. Употребление современных лекарств на химической основе в течение многих лет дали ужасающие побочные эффекты, а Всемирная организация здравоохранения объявила о необходимости возврата к натуральным лекарственным препаратам и как можно большем ограничении использования химических лекарств [3, 4].

В связи с возросшей популярностью применения лекарственных средств растительного происхождения в терапии различных болезней населением нашего региона широко используется масло черного тмина. В его составе присутствуют ненасыщенные и насыщенные жирные кислоты, фосфолипиды, 15 аминокислот, 8 из которых — незаменимы, каротиноиды А, Е, D, С, витамины группы В (B_1, B_2, B_3, B_6, B_9), различные макро- и микроэлементы, фитостеролы, флавоноиды, дубильные вещества, поли- и моносахариды, алкалоиды, энзимы, сапонины, тритерпеновые сапонины, эфирные масла.

Нам представилась возможность наблюдать случай острого контактно-аллергического дерматита буллезной формы от использования масла черного тмина.

Приводим наш пример

Пациентка А. З., 1980 г.р., домохозяйка, поступила 16.03.2015 г. в кожное отделение ГКБ №1 г. Душанбе с жалобами на высыпания в области половых органов, туловища, сопровождающиеся зудом, жжением и болью.

Из *анамнеза* выяснено, что больной себя считает в течение 5 дней, когда после назначенного лечения гинекологом по поводу воспалительного процесса женской половой сферы получала метрогил, глюконат кальция, аскорбиновую кислоту в инъекциях. Больная самостоятельно использовала масло черного тмина для смазывания кожи в области живота и внутренней поверхности бедер. На 5-й день применения масла отметила появление высыпаний в области половых органов, сопровождающихся зудом, жжением.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное. Телосложение правильное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Кожные покровы лица, спины и конечностей нормальной окраски, свободны от высыпаний. В легких везикулярное дыхание, пульс — 86 уд./мин., АД — 120/80 мм рт. ст. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный, оформленный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Перенесенные заболевания: ОРВ, ангина. Наследственность не отягощена.

Патологический процесс носит распространенный характер и локализуется на коже половых органов, внутренней поверхности бедер, лобке, промежности, межъягодичной складки с переходом на ягодицы, а также на коже эпигастрия и правой молочной железы (*см. вклейку, фото 1–3*). Границы очагов поражения четкие. На фоне выраженной эритемы и инфильтрации отмечаются множественные пузыри с серозным содержимым от мелких (вишневая косточка) до крупных (грецкий орех) размеров. По всему очагу поражения эрозии размером от 5-копеечной до рублевой монеты, возникшие как на местах вскрывшихся пузырей, так и в результате мацерации. По периферии эрозий видны обрывки эпидермиса, симптом Никольского отрицательный. На коже в эпигастральной области и на молочной железе справа отмечаются пятна от ногтя мизинца до размеров детской ладони ярко-красного цвета с четкими границами, на фоне которых определяются пузыри различных размеров и единичные эрозии.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: Hb — 125 г/л; эритроциты — 4,18, цветной показатель — 0,89, лейкоциты — 8,4, эритроциты — 4, п — 4, с — 55, лейкоциты — 31, моноциты — 6, соэ — 9 мм/ч.;

общий анализ мочи без патологии; *кал на я/г* — простейшие и я/г не обнаружены; *анализ крови на RW* — отрицательный.

Учитывая клинику и течение заболевания, фиксированный характер высыпаний, четкую связь появления высыпаний с приемом масла черного тмина, больной выставлен диагноз: *«Контактно-аллергический дерматит, буллезная форма».*

Лечение: преднизолон — по 90 мг ежедневно в течение 3 дней внутримышечно; глюконат кальция 10% — по 10,0 внутривенно, №10; гемосол — 500,0 капельно, через день, №3; гистафен — по одной табл. 3 раза в день, 10 дней; наружно — примочки с 1% раствором танина; смазывание эрозии анилиновыми красителями, мазью «Целестодерм». Местные обработки проводились 2 раза в день.

На фоне терапии на коже в области половых органов и внутренней поверхностей бедер отмечена положительная динамика: явления гиперемии и инфильтрации значительно уменьшились, эрозии на местах вскрывшихся пузырей — в стадии эпителизации, новых высыпаний нет. В эпигастральной области незначительная эритема, местами геморрагические корки (*см. вклейку, фото 4–6*). Со слов больной, зуд и жжение значительно уменьшились.

Больная выписана из отделения с выраженным клиническим улучшением с рекомендацией дальнейшего наблюдения у дерматолога по месту жительства.

Приведенное наблюдение показывает, что местное применение масла черного тмина может стать причиной контактно-аллергического дерматита. Врачам первичного звена необходимо проводить просветительную работу среди пациентов по поводу применения различных средств народной медицины в терапии заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Т.А. Аллергодерматозы — болезни современной цивилизации // РМЖ. 2003. Т. 11. №27. С. 1538–1542
2. Аллергология. Клинические рекомендации. Под ред. Р. М. Хаитова и Н. И. Ильиной — М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2008. 240 с.
3. Полный медицинский справочник. Пер. с англ. Е. Махияновой и И. Древаль. — М.: АСТ, Астрель. 2006. 1104 с.
4. Zhaxylykova R., Lukyanets V. The pandemic of primary chronic nonregistered disease as the main reason for increasing morbidity by «non-infection» illnesses in people in the beginning of XXI century // Euromedica Hannover. 2012. P. 236–237.

УДК: 616.5–004.1–031.81

СЛУЧАЙ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА

С.С. АРИФОВ, Ж.Р. РАДЖАБОВ

Ташкентский институт усовершенствования врачей, кафедра «Дерматовенерология и косметология»

ХУЛОСА

СКЛЕРОАТРОФИК ЛИХЕН ҲОЛАТИ

С.С. Арифов, Ж.Р. Раджабов

Ушбу мақолада 26 ёшли беморда кузатилган, склероатрофик лихен ҳолати баён этилган.

Калит сўзлар: склероатрофик лихен, гистопатология, даволаш.

SUMMARY

CASE OF SCLEROATROPHIC LICHEN

S.S. Arifov, J.R. Radjabov

Scleroatrophic lichen in a patient 26 years, have been described in this article.

Keywords: Scleroatrophic lichen, histopatology, treatment

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА

С.С. Арифов, Ж.Р. Раджабов

В статье описан случай склероатрофического лихена у пациента 26 лет.

Ключевые слова: склероатрофический лихен, гистопатология, лечение.

Склероатрофический лихен (син.: склерозирующий лишай; lichen scherosus et atrophicans; белый лишай Цумбуша; каплевидная склеродермия; болезнь белых пятен; крауроз вульвы; крауроз полового члена) — редкое хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек неизвестной этиологии. Склероатрофический лихен (САЛ) впервые описали Hallopean и Darier в 1887 г. [4, 5].

Этиология и патогенез заболевания до конца не изучены. Иммуноморфологические исследования показали отложения фибрина и иммуноглобулинов вдоль базальной мембраны и в эпидермисе очага поражения. Отмечается частое сочетание заболевания с такими аутоиммунными заболеваниями, как витилиго, красный плоский лишай, ограниченная склеродермия, буллезный пемфигоид, тиреоидит. Имеются данные о связи начала заболевания с невротическими расстройствами, стрессами, патологией эндокринной системы, приемом медикаментов, хроническими инфекциями и т. д. Предполагается участие спирохет вида Borellia и вируса папилломы человека как возможных причинных факторов САЛ. Описаны семейные случаи заболевания, которое прослеживается у нескольких поколений, что указывает на его наследственность [1, 4, 6].

Клиника. Первичным элементом является папула величиной с чечевицу или диаметром 3–5 мм, цвета от меловидного, подобного старой слоновой кости, до беловато-серого с перламутровым оттенком. В начале заболевания клиническая картина напоминает белые пятна. Иногда вокруг папулы отмечается тонкая розовая каемка. Близко расположенные папулы сливаются в бляшки, слегка возвышающиеся над уровнем окружающей кожи. В дальнейшем они производят впечатление несколько запавших. Клиническая картина представляет собой как бы миниатюру бляшечной склеродермии. Иногда на поверхности бляшек имеются телеангиэктазии, петехии, пузыри, бляшки, слегка возвышающиеся над уровнем окружающей кожи. Волосяные фолликулы в области бляшки расширены, имеется большое количество фолликулярных пробок грязно-коричневого цвета, напоминающих комедоны. Заболевание возникает чаще у женщин климактерического возраста и девочек раннего возраста на слизистой вульвы. Больные женщины с поражением аногенитальной области жалуются на постоянный зуд вульвы и дизурию, которые мешают сексуальной жизни. На слизистой преддверья влагалища отмечаются папулы атрофического характера, хрупкие, белого цвета, блестящие с морщинистой поверхностью. Очаговая пурпура на слизистой может изъязвляться. Поверхностные травмы часто приводят к очаговым субэпителиальным геморрагиям и эрозии. Может иметь место стеноз устья уретры. Папулы на вульве постепенно сливаются и образуют белую атрофическую бляшку, окружающую преддверие влагалища с захватом анального отверстия.

Атрофия слизистой с последующим рубцеванием ведет к стягиванию и смещению тканей, сужению кожно-анатомических структур. В 6% случаев хронический процесс вызывает злокачественную дегенерацию с переходом в плоскоклеточный рак. У девочек предпубертатного возраста пурпура вульвы является основным проявлением САЛ. Допубертатные случаи заболевания обычно разрешаются без особых последствий, кроме стойкой гиперпигментации на месте патологического процесса. Иногда бессимптомное течение САЛ случайно обнаруживается у женщин репродуктивного возраста при профосмотре у гинеколога. САЛ разрешается атрофией кожи и слизистой с последующей гиперпигментацией [1, 2, 3, 4].

Гистопатология. В эпидермисе на ранних стадиях заболевания отмечаются гиперкератоз, роговые пробки в устьях волосяных фолликулов, в поздней — атрофия. В сетчатом слое дермы ближе к эпидермису — пучки гомогенизированного коллагена, под которым нередко отмечается лимфоцитарная инфильтрация. Дерма отечна, капилляры расширены, на некоторых участках — акантоз и плоскоклеточная гиперплазия. Предполагается, что такие изменения могут привести к развитию плоскоклеточного рака [2, 4].

Лечение. В зависимости от клинической картины проводят консервативное или хирургическое лечение. Методом выбора при консервативном лечении является применение сильнодействующих глюкокортикостероидов, в частности 0,05%-го клобетазона пропионата. Его наносят на очаги поражения один раз в день до клинического улучшения, после чего препарат используют реже. Имеются сообщения об эффективности местных ретиноидов, препаратов, улучшающих трофику тканей, местных иммуномодуляторов и др. При торпидном течении, обширном спаечном процессе и переходе в плоскоклеточный рак показано хирургическое лечение (вульвоэктомия, реконструкция рубцовых участков). Рекомендуется мягкий уход за пораженными участками с применением мягких очищающих средств, смягчающих эмолентов, ношение хлопчатобумажного вентилируемого белья, отказ от использования душевых и гигиенических гелей и т. п. [4, 3].

Приводим наш пример

Больной С., 26 лет, житель Ферганской области, обратился с жалобами на высыпания по всему телу и незначительный зуд на месте высыпаний.

Из *анамнеза* выяснено что он болеет в течение одного года. Свое заболевание ни с чем не связывает. Заболевание началось с образования белого пятна в области левого плеча, которое увеличивалось в размерах. Получал лечение у местного знахаря в виде различных мазей собственного приготовления. Эффекта от полученного лечения не отмечал. Со временем появились новые высыпания на спине, животе, боковых поверхностях туловища. В связи с распространением процесса больной обратился в РСНПМЦ ДиВ МЗ РУз.

Больной родился здоровым ребенком в срок. Рос и развивался соответственно возрасту и полу в благоприятных социально-бытовых условиях. Физическое и умственное развитие в норме. В армии не служил. Инфекционными заболеваниями не болел. Аллергические реакции на лекарственные средства и пищевые продукты, а также вредные привычки отрицает. Наследственность не отягощена. Холост. Патологий со стороны внутренних органов не обнаружено.

Status localis: кожно-патологический процесс носит распространенный, симметричный характер. Очаги поражения локализуются на коже левого плечевого пояса, спины, живота. Элементами поражения являются пятна, папулы, чешуйки, атрофия и телеангиоэктазия.

На левом плечевом поясе имеется очаг поражения неправильной формы 10×15 см, кожа которого истончена, атрофирована, белого цвета с розовато-синюшным оттенком и напоминает «папиросную бумагу». На поверхности очага заметны трещины и расчесы. Волосяные фолликулы в области очага расширены, имеется большое количество фолликулярных пробок. Границы очага нечеткие, местами плавно переходят на здоровую кожу левого плеча. Поверхность очага покрыта мелкими чешуйками белого цвета (*см. вклейку, фото 7*)

По всей поверхности спины разбросаны множественные очаги (*см. вклейку, фото 8*) размером от 2 см до 10 см в диаметре. Очаги состоят из папул и бляшек белого цвета с гладкой поверхностью, которые окружены розово-синюшной каймой. Центральная часть некоторых элементов запавшая и атрофированная. На ощупь очаги имеют тестоватую, местами плотноватую консистенцию (*см. вклейку, фото 9*). Аналогичные очаги располагаются на боковой поверхности живота. Субъективно отмечается зуд средней интенсивности.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови: гемоглобин — 143 г/л, эритроциты — 4,7 млн в 1 мм³, цветной показатель — 0,9, тромбоциты — 165 х/л, лейкоциты — 4,9 х/л, сегментоядерные — 58,0%, эозинофилы — 2,0%, лимфоциты — 5,0%, моноциты — 35,0%, СОЭ — 5 мм/час.

На основании клинической картины больному был выставлен диагноз: *«Склероатрофический лихен».*

Л е ч е н и е: рекомендована гипоаллергенная диета; аскорбиновая кислота, 5%, 2 мл, в/м, №10; никотиновая кислота, 1%, 1 мл, в/м, №10; преднизолон, 40 мг, внутрь по схеме; делагил, 0,25 мг по 1 табл. 2 раза в день в течение 7 дней; мазь «Целестодерм» 2 раза в день; электрофорез с лидазой — 64 ед.

От проведенной терапии на 10-й день лечения отмечалось незначительное улучшение и больной выписался для дальнейшего наблюдения и лечения в КВД по месту жительства.

Надеемся, что описанный случай будет полезным для дерматовенерологов в их практической деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арифов С. С. Клиническая дерматология и венерология: Атлас. — Т.: «Vosris-nashriyot». 2008. С. 146.

2. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология: редкие и атипические дерматозы. — Ереван: «Айстан». 1989. 279 с.

3. Томас П. Хэбиф. Кожные болезни. Диагностика и лечение. Атлас. — Москва. 2007. С. 138.

4. Блак М., Макай М., Брауде П. и др. Кожные болезни в акушерской и гинекологической практике. Атлас — Москва. 2008.

5. Уколова И.Л., Бажанова Д.А., Дядик Т.Г. Клиника, диагностика и лечение склероатрофического лихена вульвы у девочек // Детская больница. 2009. №3. С. 24–28.

6. Padmavathy L., Lakshmana Rao., Dhana Lakshmi., Sylvester N., Ethirajan N. Lichen sclerosus atrophicus in the Areolae: A case report. Case Repor in Dermatological Medicine 2012; 3.

УДК: 616.5–007.23–07

СЛУЧАЙ СИФИЛИТИЧЕСКОГО ЛЕПТОМЕНИНГИТА

К.А. ЮЛДАШЕВ, Ю.Н.ИСМАТОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

ЗАХМДА СПЕЦИФИК ЛЕПТОМЕНИНГИТ

К.А. Юлдашев, Ю.Н. Исматова

Мақолада 53 ёшли беморда лептоминингит ҳолати ёритилган. Ўткизилган специфик даволаш барча ўзгаришларни бартараф бўлишига ёрдам берди.

Калит сўзлар: захм, неврозахм, дигностика, даволаш.

SUMMARY

THE CASE OF SYPHILITIC LEPTOMENINGITIS

K.A. Yuldashev, Y.N. Ismatova

This article describes a case of syphilitic leptomeningit patient 53 years. Under the influence of the therapy and the patient's condition improved nevrostatus.

Keywords: syphilis, neurosyphilis, diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ СИФИЛИТИЧЕСКОГО ЛЕПТОМЕНИНГИТА

К.А. Юлдашев, Ю.Н. Исматова

В статье описывается случай сифилитического лептоменингита у больного 53 лет. Под влиянием проведенной терапии состояние больного и неврологический статус улучшились.

Ключевые слова: сифилис, нейросифилис, диагностика, лечение.

В практической венерологии больные с явными проявлениями нейросифилиса встречаются редко [1], так как в основном они находятся под наблюдением неврологов или других специалистов. При этом они ошибаются, потому что им не проводится специфическое обследование [2], а именно необходимо исследование крови путем серологических реакций [3].

Приводим наш пример

Больной А., 1963 г.р., был направлен из консультативной поликлиники РСНПМЦ ДиВ с направительным диагнозом «Ранний нейросифилис».

В данном случае больной вначале обратился к травматологу из-за болей и деформации в проекции стоп, но от проведенной терапии состояние его не улучшилось и для дообследования он был направлен к неврологу, который, признав специфические изменения в нервной системе, рекомендовал исследование крови в сероreакциях.

Жалобы при поступлении: на боль в области ног при ходьбе, затрудненную походку, плохую память.

Anamnesis morbi: больной был выявлен активно при сдачи крови в отделении неврологии, где по результатам исследования микрореакция была положительной (2+). По результатам исследования крови отмечено: РВ (4+;4+); МР(4+); 1:32; РИБТ — 80%; РИФ 200 (4+); РИФ abc (4+).

Источник заражения не выявлен. Жена и дети обследованы, инфекция не выявлена.

Anamnesis vitae: родился в семье рабочего четвертым ребенком. Развивался соответственно возрасту и полу в благоприятных социально-бытовых условиях. В настоящее время не работает. Перенесенные инфекционные заболевания: ОРВИ, гриппоподобные состояния, гепатит А. Наследственность не отягощена. Аллергических реакции на лекарственные средства и продукты питания не отмечал. Женат, имеет двоих детей. Травмы и операции отрицает. Донорство отрицает. Половую жизнь начал в 20 лет. Вредных привычек нет. Состоит на учете у невролога. Год назад лечился у стоматолога.

Status praesens objectivus: при осмотре общее состояние больного относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Положение пассивное. Передвигается с посторонней помощью. На вопросы отвечает медленно, однообразно. Путается во времени и в пространстве. Со стороны нервной системы нарушены конвергенция и аккомодация. В положении Ромберга отмечаются нарушения со стороны походки, Сухожильные рефлексы повышены, особенно справа. Температура тела 36,6 ºС. Телосложение астеническое. Периферические лимфатические узлы слегка увеличены, подвижны, не спаяны с окружающей клетчаткой, безболезненны при пальпации. Костно-мышечная система без видимых деформаций. Дыхание через нос, свободное. Аускультативно: в легких везикулярное дыхание, — сердечные тоны приглушены, ритмичны, АД — 120/70 мм рт. ст, пульс — 74 уд./мин. удовлетворительного наполнения и напряжения. Язык влажный, налета нет. Слизистая полости рта свободна от высыпаний. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное.

Status localis: кожные покровы и видимые слизистые чистые, свободны от специфических высыпаний. На коже груди отмечаются единичные гиперпигментные пятна. Придатки кожи не изменены. Дермографизм розовый. У больного отмечалась реакция обострения в виде повышения температуры тела до 37,5 °С после начала специфического лечения.

Лабораторно-инструментальные методы исследования

Общий анализ крови: гемоглобин — 110 г/л, эритроциты — $4{,}0\times10^{12}$/л; цп — 0,82, тромбоциты — 270, лейкоциты — $7{,}8\times10^{9}$/л; эоз — 4×10^{9}/л; моноциты — $5{,}0\times10^{9}$/л; лимфоциты — $33{,}0\times10^{9}$/л; СОЭ — 5 мм/час.

Общий анализ мочи: белок отсутствует, пл. эпителий — 1–0 в п/з, лейкоциты — 3–4 в п/з, слизь (+)

Общий анализ кала: в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: общий белок — 60,0 г/л, мочевина — 1,3 ммоль/л; креатинин — 57,4 ммоль/л; общий билирубин — 5,7 ммоль/л, связанный — 0,0 ммоль/л, свободный — 5,7 ммоль/л, АлАТ — 14 нмоль/сл; АсАТ — 35 нмоль/сл; глюкоза — 3,9 ммоль/л.

Серологическое исследование крови: РВ (4+; 4+); МР(4+); 1:32; РИФ abc (4+); РИФ 200 (4+); РИБТ — 80%. В процессе лечения: РВ (4+;4+); МР(4+); 1:16; РИБТ — 80%;

Бактериологические исследования: отделяемого в *ur Ley — 3–4,* эп. клетки — 6–8, N. gonnorh, trich. vag, chlam. Trah, ur., c. albicans не обнаружены.

УЗИ печени, жп, селезенки: эхопризнаки умеренной гепатомегалии.

ЭКГ: синусовая тахикардия — 120 уд./мин.; неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Результаты исследований крови на ВИЧ отрицательные.

Соскоб с кожи груди на наличие грибов: обнаружены M. Furfur.

Осмотр невролога: больной в сознании, отмечаются заторможенность, оглушенность. Свое состояние адекватно оценить не может. Жалобы на боль в пояснице и слабость в проекции левой ноги. В неврологическом статусе: центральный парез слева, мышечная сила в руке — D-S

5 баллов, в ноге слева — D-S 3–4 балла. Менингеальных знаков не наблюдается. Положительный симптом Бабинского слева, Маринеску-Радовича с двух сторон.

Заключение: *«Церебральный лептоменингит сифилитической этиологии (нейросифилис)».*

Рекомендовано: МРТ головного мозга; пирацетам 20% (10,0 мл в/в №10); витамины группы В; вазомаг (5,0 в/м).

Лечение**:** бензилпенициллин натриевая соль — по 1 млн ед. каждые 4 часа, в/м, 28 дней, на курс — 168 млн ед; неуротон, 2,0 мл, в/м через день №14; аскорбиновая кислота 5% — по 2 мл в/м через день №14; лоратал, 10 мг, по 1 табл. на ночь.

Больной был выписан из стационара с клиническим улучшением. Ему рекомендован дальнейший клинико-серологический контроль в КВД по месту жительства.

Таким образом, в данном случае у больного неврологические проявления были своеобразными и правильной тактикой в диагностике явились результаты сероreакций крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арифов С. С. Клиническая дерматология и венерология. Атлас. — Т.: «Voris-nashriyot». 2008. С. 79–81.
2. Дмитриев Г.А., Доля О. В., Василенко Т.И. Сифилис: феномен, эволюция, новации. — М.: «Медицина». 2010. С. 22–25.
3. Шадиев Х.К., Сиразитдинова Н.Р., Дмитриев Г.А. Инфекции, передаваемые половым путем, у детей. Справочник для врачей. — Москва. 2011. С. 51–53.

УДК:616.352–353–002.181–036.82–07/08

ГИГАНТСКАЯ КОНДИЛОМА БУШКЕ-ЛЕВЕНШТЕЙНА

А.Б. РАХМАТОВ, Ф.И. САЛАХУТДИНОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

БУШКЕ-ЛЕВЕНШТЕЙНА ГИГАНТ КОНДИЛОМАСИ

А.Б. Рахматов, Ф.И. Салахутдинова

Бушке-Левенштейнининг гигант кондиломаси билан хастланган беморни шахсий давоси ва назорати келтириб ўтилмоқда.

Калит сўзлар: гигант кондилома, диагностикаси, даволаш.

SUMMARY

GIGANTIC CONDYLOME OF BUSHKE-LEVENSHTEYNA

A.B. Rakhmatov, F.I. Salakhutdinova

Provided own observation and treatment of patient who suffered with gigantic condylome of Bushke-Levenshteyna.

Keywords: gigantic condyloma, observation, treatment.

РЕЗЮМЕ

ГИГАНТСКАЯ КОНДИЛОМА БУШКЕ-ЛЕВЕНШТЕЙНА

А.Б. Рахматов, Ф.И. Салахутдинова

В статье приводится клинический случай гигантской кондиломы Бушке-Левенштейна и рассматриваются методы терапии.

Ключевые слова: гигантская кондилома, диагностика, лечение.

В настоящее время насчитывается около 35 типов вирусов папилломы человека (ВПЧ), которые способны поражать покровный эпителий и слизистые оболочки. Дело в том, что ВПЧ проникают в пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпидермиса, так как отличаются высоким тропизмом к последним. Инфицирование базальных клеток происходит при

появлении микроповреждений на поверхности кожи за счет механических и бактериальных воздействий. Проникающие вирусы вызывают в базальных клетках репликацию ДНК, вследствие чего возникают папилломатозные разрастания, являющиеся основным клиническим проявлением заболевания [1].

Следует указать, что внедрившиеся ВПЧ приводят к нарушению процессов кератинизации и дифференцировки клеток, особенно на уровне шиповидного слоя, где наблюдается клональная экспансия инфицированных ВПЧ клеток. В дальнейшем отмечается трансформация и иммортализация клеток эпидермиса, находящихся под контролем генами ВПЧ, что обуславливает морфологические деформации определенных слоев эпидермиса и развитие гиперкератоза [3]. Пораженные ВПЧ клетки эпидермиса синтезируют вирусную ДНК и таким образом происходит этап репликативной диссеминации инфекции, особенно выраженной в зернистом слое эпидермиса. В верхних слоях эпидермиса, в частности в роговом слое, отмечается наибольшая концентрация зрелых вирусных частиц, способных к контактному заражению окружающих. Именно близость вирусной инфекции ко всем этапам эволюционного преобразования кератиноцитов позволяет последовательно размножаться ВПЧ и создавать локальные точки инфицирования.

Как при любом инфекционном процессе, иммунный ответ хозяина имеет огромное значение в активности развития ВПЧ-инфекции, где одинаково важно состояние как клеточного, так и гуморального ответа. Доказательством является высокая ассоциация ВПЧ-инфекции с такими патологическими состояниями, как ВИЧ-инфицированность, неоплазии, прием цитостатических и кортикостероидных препаратов. Имеются сведения о значительном количестве СД4+ и СД8+ Т-лимфоцитов в регрессирующих генитальных бородавках [4].

В.И. Киселев и О.И. Киселев [2] проводили стимуляцию Т-клеточного иммунитета специальными онкобелками (Е6 и Е7), в результате чего происходила полная ремиссия ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

В связи с вышесказанным, при лечении папилломавирусных заболеваний целесообразно использование интерферона-α, возможно и в комбинации с гропринозином. Рекомбинантный интерферон-α2β вводится подкожно и/или внутрикожно на границе очага поражения с видимо здоровой кожей через день в дозе 2 млн МЕ. Методика применения гропринозина (инозин пранобекс) заключается в приеме суточной дозировки 500 мг на каждые 10 кг массы на 3–4 приема. Курс лечения 5–7 дней.

Необходимо указать, что большинство противовирусных препаратов обладают иммуносупрессивным действием, ввиду чего необходима соответствующая коррекция иммунного статуса пациента. В связи с этим проблема поиска оптимальных эффективных методов иммунопрофилактики остается актуальной. Одна из удачных находок мировой фармакологии — создание препарата «Гропринозин» (международное название — инозин пранобекс), который хорошо зарекомендовал себя в клинической практике при лечении различных заболеваний, сопровождающихся признаками иммунодефицита. Активным веществом в этом комплексе является инозин, а соль аминоспирта стимулирует его проникновение через мембрану лимфоцитов и других клеток.

Гропринозин является высокоэффективным иммуномодулирующим препаратом широкого спектра действия. Он усиливает дифференцировку пре-Т-лимфоцитов, стимулирует индуцированную митогенами пролиферацию Т-и В-лимфоцитов, повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, в том числе их способность к образованию лимфокинов; предохраняет от поствирусного ослабления клеточного синтеза РНК и белка в клетках, которые подверглись инфицированию. Это особенно важно по отношению к клеткам, занятым в процессах иммунологической защиты. Такое действие гропринозина не относится к вирусной РНК, синтез которой одновременно замедляется. Благодаря указанным свойствам гропринозин может быть с успехом использован для лечения и профилактики острых и хронических вирусных инфекций. Препарат значительно облегчает течение инфекционного процесса, особенно при вирусных заболеваниях различной локализации, а также восстанавливает иммунологические нарушения, вызванные возбудителем.

Приводим наш пример

Больной Р.С., 28 лет, обратился в консультативную поликлинику с жалобами на наличие массивных бородавчатых разрастаний на половом члене и мошонке без особых субъективных ощущений (*см. вклейку, фото 10*).

Считает себя больным в течение последних 4 лет, когда впервые на половом члене образовалось небольшое бородавчатое разрастание размером с горошину. Данный элемент не беспокоил пациента, хотя самостоятельно он использовал препарат «Солкодерм». Через 2–3 месяца после удаления элемент вновь появлялся и стал распространяться по периферии, захватывая все новые участки половых органов. В последующем данные элементы удалялись даже

хирургическим путем. Постоянно отмечается рост бородавчатых разрастаний. Больной впервые обратился в РСНПМЦ ДиВ МЗ РУз, где прошел необходимое обследование: общеклинические анализы, кровь на ВИЧ, биохимические исследования, микрореакцию, ИФА-исследования на ПВЧ. Было проведено гистологическое исследование: выделены явления акантоза эпидермиса с вакуолизацией кератиноцитов, псевдокарциноматозная гиперплазия эпидермиса, усиленный митоз. В дерме выражена воспалительная инфильтрация с наличием расширенных сосудов.

Вывод: *«Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна»*.

Л е ч е н и е: внутрикожные введения интерферона-α1β в курсовой дозе 24 млн МЕ. Следует указать, что введение препарата сопровождалось определенной температурной реакций, предусмотренной методикой лечения. Кроме того, больной применял гропринозин в суточной дозе по 500 мг на 10 кг массы на 3–4 приема препарата. Курс лечения составлял 10 дней. В процессе терапии отмечалась незначительная положительная динамика, заключающаяся в уплощении и уменьшении размеров патологического очага. Рекомендованы повторные курсы лечения.

Таким образом, приведенный клинический случай гигантской кондиломы Бушке-Левенштейна имеет образовательный характер, а также рассматриваются возможности медикаментозной терапии данного редко встречающегося дерматоза, который является клиническим проявлением папилломавирусной инфекции кожи с признаками инвазивного роста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубенский В.В. Клинико-эпидемиологические особенности папилломавирусной инфекции и методы лечения // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001. № 1. С. 51–56.
2. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — С-Пб. 2003. 197 с.
3. Молочков В.А., Кисилев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Р. Папилломатозная инфекция. Пособие для врачей. — Москва. 2004. 43 с.
4. Tagami H. Regression phenomenon of humerous Hat wars. An experiment of the nature of tumor immunity in man // Int. J. Dermatol. 1983. Vol. 22. P. 570–571.

УДК 616.5–007.23–07

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПИГМЕНТНОГО КСЕРОДЕРМОИДА ЮНГА

Т.А. НАБИЕВ., А.М. АБИДОВ., А.А. НАБИЕВ., Ю.Н. ИСМАТОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз

ХУЛОСА

ЮНГ ПИГМЕНТЛИ КСЕРОДЕРМОИДИНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ ҲОЛАТИ

Т.А. Набиев, А.М. Абидов, А.А. Набиев, Ю.Н. Исматова

Қуйидаги мақолада Юнг пигментли ксеродермоидининг клиник ҳолати ёритилади.

Калит сўзлар: юнг пигментли ксеродермоиди, этиопатогенези, клиникаси, дифференциал ташхисоти, давоси, профилактикаси.

SUMMARY

CLINICAL CASE OF THE PIGMENT KSERODERMOIDOF JUNG

T.A. Nabiev, A.M. Abidov, A.A. Nabiev, Y.N. Ismatova

This article describes a case of the pigment kserodermoid of Jung.

Keywords: pigment kserodermoid of Jung, aetiopathogenesis, clinic case, diagnostic, treatment, prophylactic.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПИГМЕНТНОГО КСЕРОДЕРМОИДА ЮНГА

Т.А. Набиев., А.М. Абидов., А.А. Набиев., Ю.Н. Исматова

В статье описан клинический случай пигментного ксеродермоида Юнга.

Ключевые слова: пигментный ксеродермоид Юнга, этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение, профилактика.

Пигментная ксеродерма (ПК) — редкое гетерогенное наследственное, аутосомно-рецессивное заболевание, одинаково встречающееся у мужчин и женщин. Больные пигментной ксеродермой клинически и генетически неоднородны [1]. Выделяют 7 групп комплементаций пигментной ксеродермы: от A до G и так называемый вариант ПК — ПК-V, или пигментный ксеродермоид. В общей структуре пигментной ксеродермы на долю ПК-A, ПК-C и ПК-V приходится около 75 %; на ПК-D — 15 %; на ПК-B, ПК-E, ПК-G и ПК-F — 10 %. Большинство больных ПК имеют высокую фоточувствительность, а также чрезвычайно выраженную предрасположенность к солнечным ожогам и различным формам кожного рака. Клетки ПК очень чувствительны ко многим химическим мутагенам и канцерогенным факторам, включая ПУВА-терапию. В основе повышенной чувствительности клеток к ультрафиолетовым лучам лежит дефект репарации ДНК. На сегодняшний день клонировано несколько генов, вовлеченных в процесс репарации ДНК, но их точная роль в детерминировании заболевания не раскрыта. Сегодня идентифицированы гены 5 из 7 групп ПК (A, B, C, D, G), а при ПК-A клонировано 2 гена: один на 9-й, другой на 8-й хромосоме. Оба гена частично способны исправлять дефект клеточной репарации [1].

Аутосомно-доминантный вариант болезни, называемый пигментным ксеродермоидом Юнга, встречается редко, характеризуется более доброкачественным течением, поздним началом заболевания и рассматривается как абортивная форма пигментной ксеродермы [4]. Сам автор (E. G. Jung) полагал, что более позднее начало и менее выраженные кожные проявления при данной форме заболевания обусловливаются более низкой, чем при классической ксеродерме, чувствительностью клеток к УФ облучению. Суть заболевания сводится к нарушению репликации ДНК в клетках эпидермиса [4]. В зависимости от степени выраженности этого процесса выделяют до восьми подгрупп пигментного ксеродермоида с различным уровнем нарушения репарации ДНК [3].

Клинически заболевание проявляется в виде ограниченных пигментных пятен и участков атрофии с возможностью развития единичных опухолей типа базальноклеточного или плоскоклеточного рака. Эта форма болезни в некоторых семьях встречается на протяжении 4–5 поколений. Оба пола поражаются одинаково.

Дифференциальный диагноз следует проводить с буллезным эпидермолизом, кожной порфирией, пигментной ксеродермой и световой оспой Базена [2].

Гистоморфология: на ранней эритематозной стадии обнаруживаются гиперкератоз, с истончением шиповатого слоя, неравномерное накопление пигмента в базальном слое эпидермиса, увеличение количества меланина в меланофорах, расширение поверхностных сосудов, отек сосочкового слоя дермы, периваскулярная хроническая инфильтрация, со временем истончение эпидермиса, очаговый гиперкератоз, акантоз с участками озлокачествления; увеличивается выраженность пигментации, атрофия эпидермиса, развивается актинический эластоз с гомогенизацией, базофильной дегенерацией коллагена, фрагментацией эластических волокон [7].

Лечение: симптоматических, специфических средств и методов нет. Следует тщательно предохранять больного от облучений солнечными, ультрафиолетовыми и Х-лучами. Внутрь назначают противомалярийные препараты (хингамин, делагил, резохин), калия оротат, ксантинола никотинат, токоферола ацетат, никотиновую и аскорбиновую кислоты. Проводят инъекции аевита (курсами по 1,5–2 месяца 3 раза в год), а также витаминов B_1, B_6, B_{12}. Наружно применяют мази и присыпки 5% танина, 3–5%-го фенилсалицилата (салол), кремы «Щит», «Луч» и др. Для предотвращения развития злокачественных новообразований необходимо диспансерное наблюдение [6], при наличии папилломатозных разрастаний — удаление путем электрокоагуляции, криодеструкции или хирургически. Противопоказана любая лучевая терапия (в том числе лучами лазера). Эффективным является регресс кератом и, следовательно, для профилактики развития опухолей признается ароматический ретиноид «Этретинат» (тигазон) в дозе 0,5–1,0 мг/кг массы тела в сутки в течение нескольких месяцев. Сообщают также об эффективности применения 0,5% мази 5-фторурацила [5].

Прогноз благоприятный. В ряде случаев пигментная ксеродерма приобретает хроническое течение: прогрессирование процесса чередуется с периодами латенции и даже ремиссии, когда дальнейшее развитие заболевания как-будто приостанавливается. Это позволяет незначительному числу больных дожить до преклонного возраста [5].

Профилактика: специфических мер не существует. Учитывая особенности течения заболевания, при генетическом консультировании рекомендуют отказаться от деторождения в семьях, где имеются больные пигментной ксеродермой [4].

Таблица 1

Дифференциальная диагностика клинически схожих заболеваний

Клинические симптомы	Пигментный ксеродермоид Юнга	Эпидермолиз буллезный дистрофический доминантный	Пигментная ксеродерма	Световая оспа Базена
Возраст	14–35 лет	4–10 лет	от 3 мес. до 3 лет	В 1-е годы жизни
Пол	Оба пола поражаются одинаково	Чаще лица мужского пола	Чаще болеют девочки	Чаще лица мужского пола
Тип наследования	Аутосомно-доминантный, сцепленный с полом	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Не наследуется
Этиология и патогенез	Недостаточность ферментов УФ-эндонуклеазы и ДНК-полимеразы (в фибробластах), внеплановый синтез ДНК в клетках эпидермиса происходит нормально, в то время как репликативный синтез ДНК резко замедлен	Врожденное отсутствие или врожденная неполноценность эластических волокон	Недостаточность ферментов УФ-эндонуклеазы и ДНК-полимеразы (в фибробластах); такой ферментативный дефект приводит к нарушению пигментации кожи, ороговению, к атрофическим изменениям эпидермиса и дистрофии соединительной ткани, в заключительной стадии — к клеточной атипии и злокачественному росту	Отмечается уменьшение количества естественного фотозащитного средства (уроканиновой кислоты) в роговом слое по сравнению с его содержимым у здорового человека
Симптом Никольского	Отрицательный	Положительный	Отрицательный	Отрицательный
Светобоязнь	Наблюдается, но реже	Не наблюдается	Наблюдается	Не наблюдается

Клинические симптомы	Пигментный ксеродермоид Юнга	Эпидермолиз буллезный дистрофический доминантный	Пигментная ксеродерма	Световая оспа Базена
Общее развитие	Страдает редко	Часто отстают в физическом развитии	Отстает и проявляется в виде гипогонадизма, замедления роста	Не страдает
Изменение зубов	Не наблюдается	Наблюдается дистрофия зубов, дефект зубной эмали	Не наблюдается	Наблюдается дистрофия зубов
Эктропион	Наблюдается редко	Наблюдается редко	Наблюдается	Наблюдается редко
Поражение волос	Не наблюдается	Дистрофия волос	Не наблюдается	Не наблюдается
Ногти	Поражения ногтей выражены в меньшей степени тяжести	Утолщены, дистрофичны, вплоть до анонихии	Утолщены, дистрофичны, наблюдается под ногтевой гиперкератоз	Поражаются редко
Неврологические расстройства	Наблюдаются редко	Не наблюдаются	Характерны и проявляются в виде умственной отсталости (Синдром Де-Санктиса-Какионе)	Не наблюдаются
Воздействие внешних факторов	УФ облучение, инсоляция	Травматизация	УФ облучение, инсоляция	УФ облучение, инсоляция
Поражение глаз	Наблюдается	Наблюдается помутнение роговицы	Наблюдаются в виде конъюнктивита, кератита, поражения радужной оболочки	Характерно в виде помутнения роговицы
Атрофия с последующим развитием деформации	Наблюдается редко	Наблюдается и может привести к развитию контрактур	Атрофические изменения нередко ведут к различным обезображиваниям	Больше характерны оспенновидные рубчики
Сезонность	Осенне-весенний период	Не имеет сезонности	Весенне-летний период	Летний период
Течение	Более легкое	Тяжелое	Тяжелое	Тяжелое, но имеются случаи спонтанной излеченности
Микростомия	Наблюдается	Наблюдается	Наблюдается	Не наблюдается
Слизистая оболочка рта	Вовлекается в патологический процесс редко	Поражается с дальнейшим развитием стриктур пищевода	Вовлекается в патологический процесс в виде развития на слизистой оболочке рта ангиом и телеангиоэктазий	Не поражается
Деформация кистей и стоп	Наблюдается редко	Наблюдается в виде сращивания фаланг	Наблюдается в виде синдактилии на пальцах стоп	Не наблюдается
Семейный характер	Характерен	Не характерен	Характерен, особенно при родственных браках	Характерен
Прогноз	Благоприятный	Неблагоприятный	Неблагоприятный	Возможно спонтанное выздоровление в 20–30-летнем возрасте
Локализация	Лицо, шея, кисти, предплечья, ушные раковины	Места, подверженные травматизации	Лицо, шея, кисти, предплечья	Роговица, красная кайма губ, лицо, ушные раковины, шея, кисти, предплечья

Клинические симптомы	Пигментный ксеродермоид Юнга	Эпидермолиз буллезный дистрофический доминантный	Пигментная ксеродерма	Световая оспа Базена
Тенденция к малигнизации с метастазированием	Наблюдается редко	Не наблюдается	Наблюдается	Не наблюдается
Исследование на порфирины	Чувствительно	Не чувсвительно	Чувствительно	Менее чувствительно

Таблица 2

Дифференциальная диагностика по патоморфологическим признакам

Пигментная ксеродерма	Пигментный ксеродермоид Юнга	Эпидермолиз буллезный дистрофический доминантный	Световая оспа Базена
В I стадии болезни гистологическая картина неспецифична. Диагноз ставится при следующей комбинации признаков: гиперкератоз, истончение росткового слоя эпидермиса, хронический воспалительный инфильтрат в верхних слоях дермы, неравномерное накопление меланина в клетках базального слоя, увеличение числа меланоцитов. Во II стадии эти изменения еще более выражены. Характерно чередование участков атрофии и гипертрофии эпидермиса, нарушение положения, объема окраски ядер его клеток, появление атипичных клеток — картина, напоминающая солнечный кератоз. В верхней части дермы — дегенеративные изменения коллагена и эластических волокон как при старческой дегенерации кожи. В III стадии дополнительно обнаруживаются атипичные разрастания эпидермиса, в некоторых участках — классические признаки базально-клеточного либо плоскоклеточного рака.	На ранней эритематозной стадии обнаруживаются гиперкератоз, с истончением шиповатого слоя, неравномерное накопление пигмента в базальном слое эпидермиса, увеличение количества меланина в меланофорах, расширение поверхностных сосудов, отек сосочкового слоя дермы, периваскулярная хроническая инфильтрация, со временем истончение эпидермиса, очаговый гиперкератоз, акантоз с участками озлокачествления, увеличивается выраженность пигментации, атрофия эпидермиса, развивается актинический эластоз с гомогенизацией, базофильной дегенерацией коллагена, фрагментацией эластических волокон.	Пузыри и пузырьки обычно бывают однокамерные. При простой форме эпидермолиза они обычно располагаются под роговым слоем, при дистрофической — чаще всего под эпидермисом. В эпидермисе выявляется акантолиз, в верхней части дермы — отек, расширение кровеносных и лимфатических сосудов различной интенсивности, хронический воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, фибробластов, гистиоцитов и плазматических клеток. При простой форме эластические волокна не изменены, при дистрофической — в верхней части дермы они разрежены или отсутствуют.	Характерны спонгиоз, вакуолизация клеток, ограниченные участки воспаления с последующим развитием некроза, внутриэпидермальный пузырь, выполненный фибрином, лейкоцитами и остатками эпителиальных клеток. Внутри очага некроз, в верхней части дермы — тромбоз кровеносных сосудов и геморрагические участки. Область некроза окружена хроническим воспалительным инфильтратом, при рассасывании которого образуется рубец.

Приводим наш пример

Больной Д., 1991 г.р., ист./б. №3461, житель Ферганской области, поступил в клинику РСНПМЦ ДиВ МЗ РУз 21.10.2014 г. с жалобами на высыпания на лице, кистях и разгибательной поверхности предплечий, сопровождающиеся чувством жара, жжения, периодической болезненностью.

Anamnesis morbi: со слов больного, высыпания в виде пятен (на коже лица, ушных раковин и кистей) появились в 13-летнем возрасте. Отмечает сезонность заболевания, ухудшение кожного процесса в осенне-весенний период. На протяжении 2–3 лет неоднократно получал лечение у дерматовенеролога в КВД по месту жительства с диагнозом «Фотодерматоз». Последний раз

находился на амбулаторном лечении в октябре 2014 г., получил лечение в виде инъекций иммуномодулина, препарата «Лорателъ», мазей «Флюцинар» и «Лоринден-С». В связи с отсутствием эффекта от лечения и ухудшением кожного процесса обратился в клинику РСНПМЦ ДиВ и был госпитализирован в стационарное отделение II.

Anamnesis vitae: родился в семье рабочих вторым ребенком. Развивался соответственно возрасту и полу в благоприятных социально-бытовых условиях. Перенесенные инфекционные заболевания: ОРВИ, грипп. Наследственность отягощена: у отца его матери наблюдались аналогичные клинические признаки заболевания. Родственные браки в семье отрицает. Аллергических реакций на лекарственные средства и продукты питания не отмечал. Женат с 2011 г., имеет сына. Травмы и оперативные вмешательства отрицает. Вредных привычек нет.

Status praesens: при осмотре общее состояние больного удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Температура тела 36,6ºС. Телосложение астеническое. Кожа бледная, тургор снижен. Периферические лимфатические узлы не увеличены, не спаяны с окружающей клетчаткой, безболезненны при пальпации. Костно-мышечная система без видимых деформаций. Дыхание свободное через нос. Аускультативно: в легких везикулярное дыхание. Сердечные тони ясные, ритмичные, АД — 120/80 мм рт. ст., пульс — 75 уд./мин. удовлетворительного наполнения и напряжения. Язык влажный, покрыт белым налетом. Слизистые полости рта свободны от высыпаний. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул нерегулярный, страдает запорами. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное.

*Status localis***:** кожно-патологический процесс носит хронический, распространенный, симметричный характер, локализуется на коже лица (на носу с переходом на крылья носа, на щеках с переходом на кожу ушных раковин, в периоральной области, на красной кайме губ и подбородке), на тыле обеих кистей и разгибательной поверхности предплечий (в области сгиба локтевых суставов). Элементы поражения представлены в виде гиперпигментных пятен, трещин, чешуек, лихенификации, эрозий, атрофических рубцов и корочек геморрагического характера. На лице в области носа с переходом на крылья кожа сухая, истонченная, отмечаются грануляции, слегка выступающие над уровнем кожи, плотно-эластической консистенции. На коже щек с переходом на ушные раковины отмечается гиперпигментация сетчатого характера, коричневого цвета, с четкими границами, неровными краями (*см. вклейку, фото 11*). На коже ушных раковин симметрично отмечаются эрозии с четкими границами и неровными краями, без признаков мокнутия, на поверхности которых окаймленные обрывки корочек геморрагического характера. Кожа вокруг ротовой полости истончена, напряжена, лихенифицирована, на участках ранее перенесенных элементов поражения в периоральной области наблюдаются радиарные рубцовые изменения, которые формируют кисетную форму микростомии с последующим ограничением движения мимических мышц ротовой полости. За счет атрофических изменений в проекции нижней губы и подбородка отмечаются очаги отсутствия роста щетинистых волос. На красной кайме губ и подбородке отмечаются трещины, покрытые корочками геморрагического характера (см. вклейку, *фото 12*). На коже тыла кистей симметрично на фоне сухой, лихенифицированной кожи отмечаются очаги гиперпигментации, чередующиеся с очагами атрофии беловатого цвета, придавая коже вид сетчатых островков. Местами имеются трещины, эрозии, по периферии очагов наблюдаются мелкопластинчатые чешуйки и плотно прилегающие корки геморрагического характера (см. вклейку, *фото 13*). На коже разгибательной поверхности предплечий имеются единичные очаги гиперпигментации с относительно четкими границами, неровными краями, продолговатой формы (см. вклейку, *фото 14*). Придатки кожи: ногтевые пластинки изменены, тусклые, имеется тенденция к их расслоению и ломкости по свободному краю, наблюдается подногтевой гиперкератоз.

Субъективно: чувство жара, жжения, болезненности в участках, где имеются трещины.

Лабораторные исследования

Измерение субэритемной дозы к УФ (биодоза): при облучении ртутно-кварцевой лампой на расстоянии 50 см отмечалось появление эритемы на 2-й экспозиции (умеренная фоточувствительность к УФ лучам).

Общий анализ крови: Hb — 113 г/л; эритроциты — $4{,}2\times10^{12}$/л; цп — 0,8; лейкоциты — $6{,}6\times10^{9}$/л; с/я — 72×10^{9}/л; эоз — $6{,}1\times10^{9}$/л; лимфоциты — $33{,}5\times10^{9}$/л; СОЭ — 8 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок — 92,0 *г/л*; мочевина — 6,2 ммоль/л; креатинин — 44,7 ммоль/л; общий билирубин — 13,8 ммоль/л, связанный — 2,6 ммоль/л, свободный — 11,2 ммоль/л; общий холестерин — 5,0 ммоль/л; АлАТ — 25 нмоль/сл; АсАТ — 23 нмоль/сл; глюкоза — 6,0 ммоль/л.

Результаты исследований крови на ВИЧ и КСР отрицательные.

Общий анализ мочи: количество — 100,0 мл; цвет — светло-желтый; прозрачная; удельный вес — 1012; реакция кислая; белок — abs; лейкоциты — 1–2 в п/з; оксалаты (+).

Общий анализ кала: без патологии, простейшие и яйца глист не обнаружены.

*Исследование на грибы с ногтевых пластинок кистей и стоп***:** не обнаружены.

Исследования гормонов щитовидной железы: Т4 (тироксин) — 5,2 (норма — 9,1 мкг/дл), ТТГ — 1,6 (1,37 МЕ/мл).

УЗИ щитовидной железы: диффузная гиперплазия щитовидной железы I–II степени с АИК.

УЗИ органов брюшной полости: эхокартина диффузных изменений в печени, хронический холецистит.

Консультация эндокринолога: аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма I степени, эутиреоз.

Консультация окулиста: глазное дно без патологии, глазные среды прозрачные, без патологических изменений.

Патоморфологическое исследование кожи: биоматериал с очагов поражения для гистологического исследования был взят под местной анестезией. Дифференциальная диагностика проведена с пигментной ксеродермой, криоглобулинемией, световой оспой Базена, буллезным эпидермолизом, порфирией, пигментным ксеродермоидом Юнга*.*

Описание препарата: гиперкератоз; местами отслойка рогового слоя; гранулез; неравномерный акантоз, чередующийся с участками уплощенного эпидермиса; спонгиоз; базальный слой местами перегружен пигментом; в верхней трети дермы отмечаются базофилия и комкообразование коллагеновых волокон, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с содержанием нейтрофилов; в сетчатом слое дермы дезорганизация коллагеновых волокон; придатки кожи атрофичны.

На основании полученных данных исследований больному установлен клинический диагноз: *«Пигментный ксеродермоид Юнга»*.

Лечение: тиосульфат натрия 30 % — по 10,0 мл в/в № 10; аскорбиновая кислота 5 % — 2,0 в/м № 10; «Лорд» 10 мг — по одной табл. на ночь 10 дней; «Карсил-форте» — по капс. 2 раза в день 10 дней; аевит — по капс. 3 раза в день 10 дней. *Наружно:* спиртовый раствор метиленовой сини на участки трещин и эрозий, мазь «Кловейт» 2 раза в день на очаги поражения.

Больной был выписан из стационара с клиническим улучшением. Ему рекомендовано дальнейшеее диспансерное наблюдение в КВД у дерматовенеролога по месту жительства.

Данный клинический случай описывается как редко встречающаяся абортивная форма пигментной ксеродермы с более поздним началом и доброкачественным течением заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белуха У.К. Фотодерматозы. — Т.: «Медицина». 1988. С. 51–59.
2. Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. — М.: «Медицина». 1989. С. 246–251.
3. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. — Ереван: «Айастан». 1989. С. 398–401.
4. Кузнецова Н.П., Панков Б. С. и др.. Порфирии. — М.: «Медицина». 1981. С. 9–36.
5. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. — М.: «Наука». 2004. С. 50–53.
6. Скрипкин Ю.К., Бутова Ю. С. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей. Т. 2. 1999. С. 330–350.
7. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи. Руководство. — М.: «Медицина». 1980. С. 108.

ПРОТОКОЛЫ ПО ДЕРМАТОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ

Обоснование:

— обнаружение возбудителя (бледной трепонемы) из тканевой жидкости эрозивных или язвенных элементов;

— анамнез заболевания;

— клинические симптомы заболевания;

— обследование контактов (бытовых, половых) и выявление источников заражения;

— исследование крови на серологические реакции;

— появление реакции Яриша Герксгеймера (повышение температуры тела, изменение цвета пятнистых и папулезных элементов) под влиянием противосифилитического лечения;

— регресс проявлений или сифилидов под влиянием специфической терапии.

Цель: дать четкие рекомендации по диагностике и ведению больных сифилисом.

Исполнитель — врач-дерматовенеролог.

Клинические стандарты представляют собой формализованное описание минимально необходимого объема медицинской помощи, которая должна быть оказана пациенту с сифилисом.

Протокол — официальный документ, в котором фиксируются процессуальные действия, совокупность общепринятых правил, традиций и условностей, соблюдаемых исполнителями.

Рабочая группа: директор РСНПМЦ ДиВ Мз РУз *У.Ю. Сабиров*, руководитель гранта, д.м.н., проф. *К.А. Юлдашев*, научный сотрудник *С.С. Турсунов.*

Модель пациента

Нозологическая форма: инфекции, передаваемые половым путем.

***Соответствующий код по МКБ–10*:** А 50–53.

А 50. Врожденный сифилис

А 53.9 Ранний врожденный сифилис с симптомами
А 50.1 Ранний врожденный сифилис скрытый
А 50.2 Ранний врожденный сифилис неуточненный
А 50.3 Позднее врожденное сифилитическое поражение глаз
А 50.4 Поздний врожденный нейросифилис (ювенильный нейросифилис)
А 50.5 Другие формы позднего врожденного сифилиса с симптомами
А 50.6 Поздний врожденный сифилис скрытый
А 50.7 Поздний врожденный сифилис неуточненный

А 51. Ранний сифилис

А 51.0 Первичный сифилис половых органов
А 51.1 Первичный сифилис анальной области
А 51.2 Первичный сифилис других локализаций
А 51.3 Вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек
А 51.4 Другие формы вторичного сифилиса
А 51.5 Ранний сифилис скрытый
А 51.9 Ранний сифилис неуточненный

А 52. Поздний сифилис

А 52.0 Сифилис сердечно-сосудистой системы
А 52.1 Нейросифилис с симптомами
А 52.2 Асимптомный нейросифилис
А 52.3 Нейросифилис неуточненный
А 52.7 Другие симптомы позднего сифилиса
А 52.8 Поздний сифилис скрытый
А 52.9 Поздний сифилис неуточненный

А 53. Другие и неуточненные формы сифилиса

А 53.0 Скрытый сифилис, не уточненный как ранний или поздний

А 53.9 Сифилис неуточненный

***Фаза*:** любая.
***Стадия*:** любая.
***Осложнение*:** вне зависимости от осложнений.

Сифилис — хроническое инфекционное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, характеризующееся периодичностью течения; может поражать все органы и системы организма.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудителем заболевания является *Treponema pallidum* (бледная трепонема), которая относится к роду *Treponema*.

ПАТОГЕНЕЗ

Источником заболевания является больной сифилисом человек, заражение от которого может произойти в любом периоде заболевания, в том числе латентном. Бледная спирохета поступает в организм в основном через поврежденную кожу, слизистые оболочки, а также при переливании зараженной крови. Ее можно обнаружить на поверхности элементов (эрозии, язвы), в лимфатических узлах, спинномозговой жидкости, нервных клетках, тканях внутренних органов, а также в материнском молоке и семенной жидкости. Больной с активными проявлениями сифилиса является заразным для окружающих. Существует бытовой путь передачи инфекции, например, через предметы общего обихода (ложки, кружки, стаканы, зубные щетки, курительные трубки, сигареты), при поцелуях, укусах, кормлении грудью.

Сифилитическая инфекция характеризуется различной длительностью (от нескольких месяцев до нескольких лет) и волнообразностью течения, обусловленной сменой активных проявлений с периодами скрытого состояния. Периодичность течения связана с возникающим при этом заболевании инфекционным иммунитетом, напряженность которого различна в разные периоды сифилиса.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Врожденный сифилис:
— ранний врожденный сифилис с симптомами;
— ранний врожденный сифилис скрытый;
— ранний врожденный сифилис неуточненный;
— позднее врожденное сифилитическое поражение глаз;
— поздний врожденный нейросифилис (ювенильный нейросифилис);
— другие формы позднего врожденного сифилиса с симптомами;
— поздний врожденный сифилис скрытый;
— поздний врожденный сифилис неуточненный.

Ранний сифилис:
— первичный сифилис половых органов;
— первичный сифилис анальной области;
— первичный сифилис других локализаций;
— вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек;
— другие формы вторичного сифилиса;
— ранний сифилис скрытый;
— ранний сифилис неуточненный.

Поздний сифилис:
— сифилис сердечно-сосудистой системы;
— нейросифилис с симптомами;
— асимптомный нейросифилис;
— нейросифилис неуточненный;
— другие симптомы позднего сифилиса;
— поздний сифилис скрытый;
— поздний сифилис неуточненный.

Другие и неуточненные формы сифилиса:
— скрытый сифилис, не уточненный как ранний или поздний;
— сифилис неуточненный.

КЛИНИКА

Клиника первичного сифилиса. Первичный сифилис характеризуется развитием твердого шанкра (ulcusdurum, первичная сифилома) на месте внедрения бледной трепонемы и регионарного лимфангита и лимфаденита. К атипичным формам твердого шанкра относятся индуративный отек, шанкр-амигдалит и шанкр-панариций. К осложненным твердым шанкрам относятся фимоз, парафимоз, шанкр гангренозной и флегмонозной формы.

Клиника вторичного сифилиса. Проявления вторичного периода сифилиса характеризуются чрезвычайным многообразием морфологических элементов, преимущественным поражением кожи, видимых слизистых оболочек и в меньшей степени — изменениями внутренних органов, нервной системы, опорно-двигательного аппарата. В этом периоде отмечается генерализация сифилитической инфекции, достигающей своего наивысшего развития. Высыпания на коже и слизистых оболочках называются *вторичными сифилидами*. Им присущ ряд общих черт: высыпания располагаются повсеместно; после разрешения вторичные сифилиды не оставляют следа (за исключением некоторых форм пустулезных и папулезных сифилидов), т. е. отмечается доброкачественность течения; отсутствие лихорадочных симптомов; отсутствие субъективных ощущений; отсутствие островоспалительных явлений; при всех формах вторичных сифилидов отмечаются положительные серологические реакции крови; быстрое исчезновение сифилидов под влиянием противосифилитического лечения.

Промежутки между приступами вторичного сифилиса, когда высыпания на коже и слизистых оболочках отсутствуют, носят название *вторичного латентного сифилиса*. Различают 5 групп изменений кожи, ее придатков и слизистых оболочек: *пятнистые сифилиды* (сифилитическая розеола); *папулезные сифилиды* (лентикулярные, милиарные, нуммулярные, или монетовидные, кольцевидные, себорейные, эрозивные, широкие кондиломы, роговые папулы, псориазиформные папулы); *пустулезные сифилиды* (угревидные, импетигинозные, оспенновидные, сифилитическая эктима, сифилитическая рупия); *сифилитическая плешивость* (диффузная и мелкоочаговая); *сифилитическая лейкодерма* (пигментный сифилид).

Во вторичном периоде в патологический процесс могут вовлекаться внутренние органы (гастрит, нефрозонефрит, миокардит, гепатит), нервная система (ранний нейросифилис) и опорно-двигательная система (полиартритический синовит, диффузные периоститы, проявляются болезненные припухлости тестоватой консистенции с ночными болями в костях).

Клиника третичного сифилиса. Третичный сифилис развивается у больных, получивших неполноценное лечение или при его отсутствии в предшествующих стадиях сифилиса. Эта стадия появляется на 3–4 году заболевания и продолжается неопределенно долго. В отличие от вторичного периода в третичном значительно чаще в процесс вовлекаются внутренние органы, центральная нервная система и опорно-двигательный аппарат. Сифилиды третичного периода характеризуются длительным существованием (месяцы и годы), в них обнаруживается крайне незначительное число бледных трепонем, малой заразительностью, склонностью к развитию специфических поражений в местах неспецифических раздражений. Сифилиды третичного периода представлены бугорковыми и гуммозными элементами.

Клиника врожденного сифилиса. Врожденный сифилис развивается в результате попадания бледной трепонемы в плод от больной матери через пораженную сифилисом плаценту.

Различают следующие периоды врожденного сифилиса: сифилис плода, ранний врожденный сифилис (в нем выделяют сифилис грудного возраста и сифилис раннего детского возраста) и поздний врожденный сифилис (после 4 лет).

При *сифилисе плода* отмечается специфическое поражение внутренних органов и систем, что приводит к поздним выкидышам и мертворождениям (погибший плод имеет характерный вид: кожа дряблая, мацерированная из-за недоразвития подкожной клетчатки, легко собирается в мелкие складки, лицо морщинистое и приобретает старческий вид). Отмечаются увеличение печени, селезенки и явления белой пневмонии.

Клинические проявления *врожденного сифилиса грудного возраста* наступают в течение первых двух месяцев жизни. Одновременно поражаются кожа, слизистые оболочки и внутренние органы. Наиболее ранней сыпью в этом периоде является сифилитическая пузырчатка. Высыпания располагаются на ладонях, подошвах, предплечьях и голенях. На инфильтрированном основании появляются пузыри величиной с горошину и вишню, вначале их содержимое серозное, затем становится гнойным, иногда геморрагическим. Пузыри окружены зоной специфического папулезного инфильтрата синюшно-красного цвета. На 8–10 неделе после рождения появляется диффузная инфильтрация Гохзингера, которая локализуется обычно на подошвах, ладонях, лице и волосистой части головы. Затем развиваются характерные черты заболевания: поражение резко отграничено, имеет вначале гладкую, блестящую, синюшно-красную, затем растрескавшуюся буровато-красную поверхность, отличается

плотноэластической консистенцией, что приводит к образованию трещин, которые в окружности рта имеют радиальные направления и оставляют пожизненно так называемые «лучистые рубцы Робинсона–Фурнье». Кроме этого, наблюдаются распространенные или ограниченные розеолезные, папулезные и пустулезные высыпания во всех их разновидностях, подобные таковым во вторичном периоде сифилиса. Наблюдаются нарушение общего состояния ребенка (повышение температуры тела), мелкоочаговое или диффузное выпадение волос, развитие сифилитического насморка (сужение носовых ходов, слизисто-гнойное отделяемое, ссыхающееся в корки). Папулезная инфильтрация носовой перегородки приводит к ее разрушению и деформации носа (в виде седловидного или тупого, «козлиного»). Отмечается поражение костной системы в виде остеохондритов, заканчивающееся патологическими переломами костей конечностей (псевдопаралич Парро).

При *врожденном сифилисе раннего детского возраста* на коже чаще наблюдаются ограниченные крупнопапулезные высыпания типа широких кондилом, на слизистых оболочках — эрозивные папулы; часто поражаются кости (сифилитические периоститы длинных трубчатых костей), реже — внутренние органы и нервная система.

Проявления *позднего врожденного сифилиса* возникают в возрасте от 5 до 17 лет, но могут появиться и позже. Симптомы позднего врожденного сифилиса могут быть разделены на признаки «безусловные», вероятные и «дистрофические» и часто соответствуют поражению различных органов и систем при приобретенном третичном сифилисе.

К безусловным признакам относится триада Гетчинсона: гетчинсоновские зубы (бочкообразная или долотообразная форма резцов, гипоплазия жевательной поверхности с полулунной выемкой по свободному краю); паренхиматозный кератит (равномерное молочно-белое помутнение роговицы со светобоязнью, слезотечением и блефароспазмом); лабиринтная глухота (воспалительные явления и геморрагии во внутреннем ухе в сочетании с дистрофическими процессами в слуховом нерве).

К *вероятным признакам* относятся: сифилитические хориоретиниты (характерная картина «соли и перца» на глазном дне); саблевидные голени — результат диффузного остеопериостита с реактивным остеосклерозом и искривлением костей голени кпереди; седловидный или «козлиный» нос (результат сифилитического насморка или гуммы носовой перегородки); ягодицеобразный череп (резко выстоящие лобные бугры с расположенной между ними бороздкой); «почкообразный (кисетообразный) зуб», зуб Муна (недоразвитие жевательных бугорков первых моляров); «щучий зуб» Фурнье (аналогичное изменение клыка с истончением его свободного конца); радиарные рубцы Робинсона-Фурнье (в окружности рта после инфильтраций Гохзингера); сифилитические гониты (синовиты Клеттона), протекающие по типу хронических аллергических синовитов (отличаются отсутствием резких болевых ощущений, лихорадки и нарушений функции сустава); поражение нервной системы (расстройства речи, слабоумие и т. п.).

Дистрофические признаки включают: признак Авсидийского (утолщение грудинного конца ключицы вследствие диффузного гиперостоза); «олимпийский лоб» (увеличение лобных и теменных бугров); высокое («готическое») небо; инфантильный (укороченный) мизинец Дюбуа–Гиссара (гипоплазия пятой пястной кости); аксифоидальная Кейра (отсутствие мечевидного отростка); диастема Гаше (широко расставленные верхние резцы); бугорок Карабелли (добавочный бугорок на жевательной поверхности первого маляра верхней челюсти); гипертрихоз Тарновского (зарастание волосами лба почти до бровей).

УРОВЕНЬ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СВП

Выявление клинических признаков: определение времени, прошедшего с момента сексуального контакта, и предполагаемого источника заражения.

При наличии нарушений целостности кожного покрова и слизистых оболочек больному рекомендуют примочки с физиологическим раствором (0,9%-й натрия хлорид) и направляют в областной КВД или ЦРБ при РМО для проведения соответствующих исследований согласно стандарту диагностики и лечения.

*Изучение анамнестических данных***:**

— определение срока давности заболевания;

— количество половых и внеполовых контактов;

— привлечение к обследованию лиц, имевших половой или тесный бытовой контакт (конфронтация);

— выявление предполагаемого источника заражения;

— осмотр лиц, имевших половой или тесный бытовой контакт с больным, и направление для углубленного обследования в областной КВД, РМО (или в РСНПМЦ).

***Локальные клинические проявления*:**

— твердый шанкр;

— папулезные сифилиды;
— пустулезные сифилиды;
— сифилитическая плешивость;
— розеолы;
— сифилитическая лейкодерма;
— сифилитическая пузырчатка;
— диффузная инфильтрация Гохзингера;
— лучистые рубцы Робинсона–Фурнье;
— сифилитический насморк;
— папулезная инфильтрация носовой перегородки;
— псевдопаралич Парро;
— широкие кондиломы;
— эрозивные папулы на слизистой оболочке;
— сифилитические периоститы;
— триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота, сифилитический хориоретинит);
— саблевидные голени;
— ягодицеобразный череп;
— почкообразный зуб;
— зуб Муна;
— «щучий» зуб;
— сифилитические гониты;
— «олимпийский» лоб;
— «готическое» небо;
— инфантильный мизинец Дюбуа–Гиссара;
— аксифоидальная Кейра (отсутствие мечевидного отростка);
— диастема Гаше;
— бугорок Карабелли;
— гипертрихоз Тарновского;
— лимфангоит;
— лимфаденит;
— сифилитический бубон;
— «венерическая корона».

УРОВЕНЬ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РМО (КВК и КВД)

Выявление клинических признаков: определение времени, прошедшего с момента сексуального контакта, и предполагаемого источника заражения.

При наличии нарушений целостности кожного покрова и слизистых оболочек больному рекомендуют примочки с физиологическим раствором (0,9%-й натрия хлорид).

Согласно приказу «Об организации профилактического обследования на сифилис в лечебно-профилактических учреждениях» № 128 осуществляют исследование крови в М/Р, РМП.

Основные критерии

Изучение анамнестических данных:

— определение срока давности заболевания;
— количество половых и внеполовых контактов;
— привлечение к обследованию лиц, имевших половой или тесный бытовой контакт (конфронтация);
— выявление предполагаемого источника заражения;
— осмотр лиц, имевших половой или тесный бытовой контакт с больным, и направление для углубленного обследования в РСНПМЦ.

***Локальные клинические проявления*:**

— твердый шанкр;
— папулезные сифилиды;
— пустулезные сифилиды;
— сифилитическая плешивость;
— розеолы;
— сифилитическая лейкодерма;
— сифилитическая пузырчатка;

— диффузная инфильтрация Гохзингера;
— лучистые рубцы Робинсона–Фурнье;
— сифилитический насморк;
— папулезная инфильтрация носовой перегородки;
— псевдопаралич Парро;
— широкие кондиломы;
— эрозивные папулы на слизистой оболочке;
— сифилитические периоститы;
— триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота, сифилитический хориоретинит);
— саблевидные голени;
— ягодицеобразный череп;
— почкообразный зуб;
— зуб Муна;
— «щучий» зуб;
— сифилитические гониты;
— «олимпийский» лоб;
— «готическое» небо;
— инфантильный мизинец Дюбуа–Гиссара;
— аксифоидальная Кейра (отсутствие мечевидного отростка);
— диастема Гаше;
— бугорок Карабелли;
— гипертрихоз Тарновского;
— лимфангоит;
— лимфаденит;
— сифилитический бубон;
— «венерическая корона».

Дополнительные критерии

Обязательные: РМП (реакция микропреципитации, микрореакция).

Рекомендуемые: ИХАанти — ТР, РПГА.

ПЕРЕЧЕНЬ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТ И УСЛУГ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Лечение в условиях РМО (КВК) проводится социально-адаптированным больным только при первичных стадиях заболевания. Осуществляется ***специфическое лечение больных сифилисом*** и ***превентивное лечение*** лиц, имевших половой или тесный бытовой контакт с больными ранними стадиями сифилиса, если с момента контакта прошло не более 2 месяцев.

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *бензатин бензилпенициллин* (*бициллин-1*) — 2,4 млн ЕД в/м, на курс — 1 инъекция.

Методика №2: *бензатин бензилпенициллин* **+** *бензил-пенициллин прокаина* + *бензилпенициллин* (*бициллин-3*) — 1,8 млн ЕД в/м или *бензатин бензилпенициллин* + *бензилпенициллин прокаина* (*бициллин-5*) — 1,5 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, всего — 2 инъекции.

Методика №3: *бензилпрокаин-пенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно, всего — 7 инъекций, курс лечения — 7 дней или *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 7 дней.

Методика №4: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1,0 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 7 дней.

Альтернативные схемы

Методика №1: *доксициклин* — 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Методика №2: *тетрациклин* — 500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Методика №3: *цефтриаксон* — 250 мг в/м один раз в сутки в течение 5 дней.

Методика №4: *эритромицин* — 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Методика №5: *ампициллин* или *оксациллин* — 1,0 г в/м 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Лицам, у которых с момента контакта с больным сифилисом прошло от 2 до 4 месяцев, проводится 2-кратное клинико-серологическое обследование с интервалом в 2 месяца. Если с момента контакта прошло более 4 месяцев, проводится однократное клинико-серологическое обследование. Превентивное лечение реципиента, которому перелита кровь больного сифилисом,

проводят по одной из методик, рекомендуемых для лечения первичного сифилиса, если с момента трансфузии прошло не более 3 месяцев. Если этот срок составил от 3 до 6 месяцев, то реципиент подлежит клинико-серологическому контролю дважды с интервалом в 2 месяца. Если после переливания крови прошло более 6 месяцев, то проводится однократное клинико-серологическое обследование.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО СИФИЛИСА

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *бензатин бензилпенициллин* — 2,4 млн ЕД в/м, на курс — 2 инъекции с интервалом в неделю, курс лечения — 8 дней или *бициллин-1* — 2,4 млн ЕД в/м один раз в 5 дней, на курс — 3 инъекции, курс лечения — 11 дней.

Методика №2: *бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина + бензилпенициллин* (*бициллин-3*) — 1,8 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, на курс — 5 инъекций или *бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина* (*бициллин-5*) — 1,5 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, всего — 5 инъекций, курс лечения — 15 дней.

Методика №3: *прокаин-бензилпенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно, всего — 10 инъекций в течение 10 дней или *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 10 дней.

Методика №4: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 10 дней.

Методика №5*: бензилпенициллина натриевая соль* — 400 000 ЕД в/м через каждые 3 часа в течение 14 дней.

Методика №6: *бензилпенициллина натриевая соль* — в/в капельно один раз в сутки: 1-й день — 10 млн Ед; 2-й день — 20 млн ЕД; 3-й день — 30 млн ЕД. Разовая доза антибиотика разводится в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводится внутривенно в течение 1,5–2 часов. Растворы используются сразу после приготовления.

Альтернативные схемы

Методика №1: *доксициклин* — 100 мг 2 раза в сутки в течение 15 дней.

Методика №2: *тетрациклин* — 500 мг 4 раза в сутки в течение 15 дней.

Методика №3: *цефтриаксон* — 250 мг в/м один раз в сутки в течение 10 дней.

Методика №4: *эритромицин* — 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 15 дней.

Методика №5: *ампициллин* или *оксациллин* — 1,0 г в/м 4 раза в сутки в течение 14 дней.

При лечении доксициклином и тетрациклином в летнее время больным следует избегать длительного облучения прямыми солнечными лучами ввиду возможного проявления фотосенсибилизирующего побочного действия. Не рекомендуется назначать препараты тетрациклиновой группы при лечении беременных женщин и детей до 8 лет, так как эти препараты взаимодействуют с костной тканью.

***Требования к результатам лечения*:** добиться клинического излечения и негативации КСР (РМП).

Кратность обследования — один раз в 3 месяца. Сероконтроль продолжается до стойко отрицательных результатов КСР (РМП) в течение 6 месяцев.

Отсутствие эффекта лечения. Отсутствие уменьшения титра антител в РСК с кардиолипиновым антигеном или в микрореакции преципитации в 4 и более раз в течение года после окончания лечения расценивается как серорезистентность, на основании чего больному назначается дополнительный курс лечения (один из вышеперечисленных методов основного или альтернативного лечения по усмотрению врача). При соответствующем снижении титра антител, но отсутствии полной негативации серологический контроль продолжается до 1,5 лет, после чего решается вопрос о назначении дополнительного лечения.

УРОВЕНЬ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ

Выявление клинических признаков: определение времени, прошедшего с момента сексуального контакта, и предполагаемого источника заражения.

При наличии нарушений целостности кожного покрова и слизистых оболочек больному рекомендуют примочки с физиологическим раствором (0,9%-й натрия хлорид).

Согласно приказу «Об организации профилактического обследования на сифилис в лечебно-профилактических учреждениях» №128 осуществляют соответствующие исследования.

Основные критерии

Изучение анамнестических данных:

— определение срока давности заболевания;

— количество половых и внеполовых контактов;

— привлечение к обследованию лиц, имевших половой или тесный бытовой контакт (конфронтация);

— выявление предполагаемого источника заражения;

— осмотр лиц, имевших половой или тесный бытовой контакт с больным, и направление для углубленного обследования в областной КВД или РМО.

***Локальные клинические проявления*:**

— твердый шанкр;

— папулезные сифилиды;

— пустулезные сифилиды;

— сифилитическая плешивость;

— розеолы;

— сифилитическая лейкодерма;

— сифилитическая пузырчатка;

— диффузная инфильтрация Гохзингера;

— лучистые рубцы Робинсона–Фурнье;

— сифилитический насморк;

— папулезная инфильтрация носовой перегородки;

— псевдопаралич Парро;

— широкие кондиломы;

— эрозивные папулы на слизистой оболочке;

— сифилитические периоститы;

— триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота, сифилитический хориоретинит);

— саблевидные голени;

— ягодицеобразный череп;

— почкообразный зуб;

— зуб Муна;

— «щучий» зуб;

— сифилитические гониты;

— «олимпийский» лоб;

— «готическое» небо;

— инфантильный мизинец Дюбуа–Гиссара;

— аксифоидальная Кейра (отсутствие мечевидного отростка);

— диастема Гаше;

— бугорок Карабелли;

— гипертрихоз Тарновского;

— лимфангоит;

— лимфаденит;

— сифилитический бубон;

— «венерическая корона».

Дополнительные критерии

Обязательные: КСР, РИФ, РИБТ, РМП (реакция микропреципитации, микрореакция), РПГА.

Рекомендуемые: ИХАанти — ТР, РПГА, ИФА.

ПЕРЕЧЕНЬ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТ И УСЛУГ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Осуществляется ***специфическое лечение больных сифилисом*** и ***превентивное лечение*** лиц, имевших половой или тесный бытовой контакт с больными ранними стадиями сифилиса, если с момента контакта прошло не более 2 месяцев.

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *бензатин бензилпенициллин* (*бициллин-1*) — 2,4 млн ЕД в/м, на курс — 1 инъекция.

Методика №2: *бензатин бензилпенициллин + бензил-пенициллин прокаина + бензилпенициллин* (*бициллин-3*) — 1,8 млн ЕД в/м или *бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина* (*бициллин-5*) — 1,5 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, всего — 2 инъекции.

Методика №3: *бензилпрокаин-пенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно, всего — 7 инъекций, курс лечения — 7 дней или *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 7 дней.

Методика №4: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1,0 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 7 дней.

Альтернативные схемы

Методика №1: *доксициклин* — 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Методика №2: *тетрациклин* — 500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Методика №3: *цефтриаксон* — 250 мг в/м один раз в сутки в течение 5 дней.

Методика №4: *эритромицин* — 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Методика №5: *ампициллин* или *оксациллин* — 1,0 г в/м 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Лечение первичного сифилиса

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *бензатин бензилпенициллин* — 2,4 млн ЕД в/м, на курс — 2 инъекции с интервалом в неделю, курс лечения — 8 дней *или бициллин-1* — 2,4 млн ЕД в/м один раз в 5 дней, на курс — 3 инъекции, курс лечения — 11 дней.

Методика №2: *бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина + бензилпенициллин* (*бициллин-3*) — 1,8 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, на курс — 5 инъекций или *бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина* (*бициллин-5*) — 1,5 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, всего — 5 инъекций, курс лечения — 15 дней.

Методика №3: *прокаин-бензилпенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно, всего — 10 инъекций в течение 10 дней, или *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 10 дней.

Методика №4: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 10 дней.

Методика №5*: бензилпенициллина натриевая соль* — 400 000 ЕД в/м через каждые 3 часа в течение 14 дней.

Методика №6: *бензилпенициллина натриевая соль* — в/в капельно один раз в сутки: 1-й день — 10 млн Ед; 2-й день — 20 млн ЕД; 3-й день — 30 млн ЕД. Разовая доза антибиотика разводится в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводится внутривенно в течение 1,5–2 часов. Растворы используются сразу после приготовления.

Альтернативные схемы

Методика №1: *доксициклин* — 100 мг 2 раза в сутки в течение 15 дней.

Методика №2: *тетрациклин* — 500 мг 4 раза в сутки в течение 15 дней.

Методика №3: *цефтриаксон* — 250 мг в/м один раз в сутки в течение 10 дней.

Методика №4: *эритромицин* — 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 15 дней.

Методика №5: *ампициллин* или *оксациллин* — 1,0 г в/м 4 раза в сутки в течение 14 дней.

При лечении доксициклином и тетрациклином в летнее время больным следует избегать длительного облучения прямыми солнечными лучами ввиду возможного проявления фотосенсибилизирующего побочного действия. Не рекомендуется назначать препараты тетрациклиновой группы при лечении беременных женщин и детей до 8 лет, так как эти препараты взаимодействуют с костной тканью.

***Требования к результатам лечения*:** добиться клинического излечения и негативации КСР (РМП).

Кратность обследования — один раз в 3 месяца. Сероконтроль продолжается до стойко отрицательных результатов КСР (РМП) в течение 6 месяцев.

Лечение вторичного и раннего скрытого сифилиса

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *бензатин бензилпенициллин* — 2,4 млн ЕД в/м, на курс— 3 инъекции с интервалом в неделю, курс лечения — 15 дней или *бициллин-1* — 2,4 млн ЕД в/м один раз в 5 дней, на курс — 6 инъекций, курс лечения — 26 дней.

Методика №2: *бензатин бензилпенициллин + бензил-пенициллин прокаина + бензилпенициллин* (*бициллин-3*) — 1,8 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, на курс — 10 инъекций или *бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина* (*бициллин-5*) — 1,5 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, всего — 10 инъекций, курс лечения — 32 дня.

Методика №3: *прокаин-бензилпенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно в течение 20 дней или *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 20 дней.

Методика №4: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 28 дней.

Методика №5: *бензилпенициллина натриевая соль* — в/в капельно один раз в сутки: 1-й день — 20 млн ЕД; 2-й день — 30 млн ЕД; 3-й день — 40 млн ЕД. Разовая доза антибиотика разводится в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводится внутривенно в течение 1,5–2 часов. Растворы используются сразу после приготовления.

При длительности заболевания более 6 месяцев и его злокачественном течении следует применять методики лечения №3, 4 и 5.

Альтернативные схемы

Методика №1: *доксициклин* — 100 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней.

Методика №2: *тетрациклин* — 500 мг 4 раза в сутки в течение 30 дней.

Методика №3: *ампициллин* или *оксациллин* — 1,0 г в/м 4 раза в сутки в течение 28 дней.

Методика №4: *цефтриаксон* — 1 г в/м один раз в сутки в течение 14 дней.

Методика №5: *эритромицин* — 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 30 дней.

***Требования к результатам лечения*:** регресс клинических проявлений, негативация КСР.

Кратность обследования — один раз в 6 месяцев. Сероконтроль продолжается до стойко отрицательных результатов КСР, сохраняющихся в течение 6 месяцев.

Отсутствие эффекта лечения. Об эффективности лечения вторичного сифилиса свидетельствует снижение титра антител в КСР на 2 разведения через 6 месяцев, на 3 — через 12 месяцев, на 4 — через 24 месяца. Дополнительное лечение показано в случаях клинического или серологического (увеличение титра в 4 и более раз) рецидивов, а также, если титр антител в течение года не меняется или снижается меньше, чем указано выше. Выбор дополнительных методов лечения — по усмотрению врача, рекомендуются методики №3 и 4 основных и №3 и 4 альтернативных методов лечения.

УРОВЕНЬ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РЕСПУБЛИКАНСКИХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ (РСНПМЦ ДиВ, РЕСККВБ, ТАШКЕНТСКИЙ ГОРОДСКОЙ КВД)

Выявление клинических признаков: определение времени, прошедшего с момента сексуального контакта, и предполагаемого источника заражения.

При наличии нарушений целостности кожного покрова и слизистых оболочек больному рекомендуют примочки с физиологическим раствором (0,9%-й натрия хлорид).

Согласно приказу «Об организации профилактического обследования на сифилис в лечебно-профилактических учреждениях» №128 осуществляют соответствующие исследования.

Основные критерии

Изучение анамнестических данных:

— определение срока давности заболевания;

— количество половых и внеполовых контактов;

— привлечение к обследованию лиц, имевших половой или тесный бытовой контакт (конфронтация);

— выявление предполагаемого источника заражения.

***Локальные клинические проявления*:**

— твердый шанкр;

— папулезные сифилиды;

— пустулезные сифилиды;

— сифилитическая плешивость;

— розеолы;

— сифилитическая лейкодерма;

— сифилитическая пузырчатка;

— диффузная инфильтрация Гохзингера;

— лучистые рубцы Робинсона–Фурнье;

— сифилитический насморк;

— папулезная инфильтрация носовой перегородки;

— псевдопаралич Парро;

— широкие кондиломы;

— эрозивные папулы на слизистой оболочке;

— сифилитические периоститы;

— триада Гетчинсона (паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота, сифилитический хориоретинит);
— саблевидные голени;
— ягодицеобразный череп;
— почкообразный зуб;
— зуб Муна;
— «щучий» зуб;
— сифилитические гониты;
— «олимпийский» лоб;
— «готическое» небо;
— инфантильный мизинец Дюбуа–Гиссара;
— аксифоидальная Кейра (отсутствие мечевидного отростка);
— диастема Гаше;
— бугорок Карабелли;
— гипертрихоз Тарновского;
— лимфангоит;
— лимфаденит;
— сифилитический бубон;
— «венерическая корона».

Дополнительные критерии

Обязательные: КСР, М/Р, РИФ, РИБТ.

Рекомендуемые: ИХАанти — ТР, РПГА, ИФА, РоПР (RPR), биохимические исследования крови, исследование спинномозговой жидкости (ликвор).

Инструментальные методы исследования: УЗИ внутренних органов, ЭКГ, ЭхоКГ, ЭЭГ, РЭГ.

ПЕРЕЧЕНЬ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТ И УСЛУГ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Осуществляется ***специфическое лечение больных сифилисом*** и ***превентивное лечение*** лиц, имевших половой или тесный бытовой контакт с больными ранними стадиями сифилиса, если с момента контакта прошло не более 2 месяцев.

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *бензатин бензилпенициллин* (*бициллин-1*) — 2,4 млн ЕД в/м, на курс — 1 инъекция.

Методика №2: *бензатин бензилпенициллин* **+** *бензил-пенициллин прокаина* + *бензилпенициллин* (*бициллин-3*) — 1,8 млн ЕД в/м или *бензатин бензилпенициллин* + *бензилпенициллин прокаина* (*бициллин-5*) — 1,5 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, всего — 2 инъекции.

Методика №3: *бензилпрокаин-пенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно, всего — 7 инъекций, курс лечения — 7 дней или *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 7 дней.

Методика №4: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1,0 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 7 дней.

Альтернативные схемы

Методика №1: *доксициклин* — 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.
Методика №2: *тетрациклин* — 500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней.
Методика №3: *цефтриаксон* — 250 мг в/м один раз в сутки в течение 5 дней.
Методика №4: *эритромицин* — 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10 дней.
Методика №5: *ампициллин* или *оксациллин* — 1,0 г в/м 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Лечение первичного сифилиса

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *бензатин бензилпенициллин* — 2,4 млн ЕД в/м, на курс — 2 инъекции с интервалом в неделю, курс лечения — 8 дней *или бициллин-1* — 2,4 млн ЕД в/м один раз в 5 дней, на курс — 3 инъекции, курс лечения — 11 дней.

Методика №2: *бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина + бензилпенициллин* (*бициллин-3*) — 1,8 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, на курс — 5 инъекций или *бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина* (*бициллин-5*) — 1,5 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, всего — 5 инъекций, курс лечения — 15 дней.

Методика №3: *прокаин-бензилпенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно, всего — 10 инъекций в течение 10 дней или *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 10 дней.

Методика №4: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 10 дней.

Методика №5*: бензилпенициллина натриевая соль* — 400 000 ЕД в/м через каждые 3 часа в течение 14 дней.

Методика №6: *бензилпенициллина натриевая соль* — в/в капельно один раз в сутки: 1-й день — 10 млн Ед; 2-й день — 20 млн ЕД; 3-й день — 30 млн ЕД. Разовая доза антибиотика разводится в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводится внутривенно в течение 1,5–2 часов. Растворы используются сразу после приготовления.

Альтернативные схемы

Методика №1: *доксициклин* — 100 мг 2 раза в сутки в течение 15 дней.

Методика №2: *тетрациклин* — 500 мг 4 раза в сутки в течение 15 дней.

Методика №3: *цефтриаксон* — 250 мг в/м один раз в сутки в течение 10 дней.

Методика №4: *эритромицин* — 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 15 дней.

Методика №5: *ампициллин* или *оксациллин* — 1,0 г в/м 4 раза в сутки в течение 14 дней.

При лечении доксициклином и тетрациклином в летнее время больным следует избегать длительного облучения прямыми солнечными лучами ввиду возможного проявления фотосенсибилизирующего побочного действия. Не рекомендуется назначать препараты тетрациклиновой группы при лечении беременных женщин и детей до 8 лет, так как эти препараты взаимодействуют с костной тканью.

Лечение вторичного и раннего скрытого сифилиса

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *бензатин бензилпенициллин* — 2,4 млн ЕД в/м, на курс— 3 инъекции с интервалом в неделю, курс лечения — 15 дней или *бициллин-1* — 2,4 млн ЕД в/м один раз в 5 дней, на курс — 6 инъекций, курс лечения — 26 дней.

Методика №2: *бензатин бензилпенициллин + бензил-пенициллин прокаина + бензилпенициллин* (*бициллин -3*) — 1,8 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, на курс — 10 инъекций или *бензатин бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина* (*бициллин-5*) — 1,5 млн ЕД в/м 2 раза в неделю, всего — 10 инъекций, курс лечения — 32 дня.

Методика №3: *прокаин-бензилпенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно в течение 20 дней или *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 20 дней.

Методика №4: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 28 дней.

Методика №5: *бензилпенициллина натриевая соль* — в/в капельно один раз в сутки: 1-й день — 20 млн ЕД; 2-й день — 30 млн ЕД; 3-й день — 40 млн ЕД. Разовая доза антибиотика разводится в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводится внутривенно в течение 1,5–2 часов. Растворы используются сразу после приготовления.

При длительности заболевания более 6 месяцев и его злокачественном течении следует применять методики лечения №3, 4 и 5.

Альтернативные схемы

Методика №1: *доксициклин* — 100 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней.

Методика №2: *тетрациклин* — 500 мг 4 раза в сутки в течение 30 дней.

Методика №3: *ампициллин* или *оксациллин* — 1,0 г в/м 4 раза в сутки в течение 28 дней.

Методика №4: *цефтриаксон* — 1 г в/м один раз в сутки в течение 14 дней.

Методика №5: *эритромицин* — 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 30 дней.

***Требования к результатам лечения*:** регресс клинических проявлений, негативация КСР, исчезновение титра реагинов.

Кратность обследования — один раз в 6 месяцев. Сероконтроль продолжается до стойко отрицательных результатов КСР, сохраняющихся в течение 6 месяцев.

Отсутствие эффекта лечения. Об эффективности лечения вторичного сифилиса свидетельствует снижение титра антител в КСР на 2 разведения через 6 месяцев, на 3 — через 12 месяцев, на 4 — через 24 месяца. Дополнительное лечение показано в случаях клинического или серологического (увеличение титра в 4 и более раз) рецидивов, а также, если титр антител в течение года не меняется или снижается меньше, чем указано выше. Выбор дополнительных методов лечения — по усмотрению врача, рекомендуются методики №3 и 4 основных и №3 и 4 альтернативных методов лечения.

ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО ВИСЦЕРАЛЬНОГО СИФИЛИСА

Лечение больных ранними висцеральными поражениями (на фоне ранних стадий сифилиса) следует проводить в стационаре под наблюдением терапевта. Основой является соответствующая специфическая терапия. Кроме нее, во всех случаях необходимо назначение симптоматической терапии, в том числе по показаниям гормональной, витаминотерапии и пр.

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *бензилпенициллина натриевая соль*— 1 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 28 дней.

Методика №2: *прокаин-бензилпенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно в течение 20 дней или *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 20 дней.

Лечение раннего нейросифилиса

Вопрос о месте госпитализации больных ранним нейросифилисом определяется при совместной консультации невропатолога и дерматовенеролога на основании тяжести заболевания и области поражения.

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 28 дней (112 млн ЕД).

Методика №2: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 4 часа (6 раз в сутки) в течение 28 дней (168 млн ЕД).

Методика №3*: бензилпенициллина натриевая соль* — 400 тыс. ЕД в/м через каждые 3 часа (8 раз в сутки) в течение 28 дней (89,6 млн ЕД).

Для предотвращения реакции обострения (в виде появления или усугубления неврологической симптоматики) рекомендуется в первые дни пенициллинотерапии начинать с «низких доз»: 1-е введение — 50 000 ЕД, далее каждые 3 часа доза повышается по схеме до достижения 1 млн ЕД (схема — 50 000 ЕД, 100 000 ЕД, 150 000 ЕД, 200 000 ЕД, 300 000 ЕД, 400 000 ЕД, 1 000 000 ЕД).

Альтернативная схема: *цефтриаксон* — 1,0 г в сутки в/м, ежедневно, длительность терапии — 20 дней, кратность инъекций — один раз в сутки.

Вопрос о подготовительном и симптоматическом лечении при нейросифилисе решается при консультации дерматовенеролога, невропатолога и окулиста. Через 6 месяцев после окончания лечения проводят контрольное исследование ликвора. При отсутствии его санации курс лечения рекомендуется повторить.

Поздний сифилис (третичный сифилис, поздний сифилис скрытый, нейросифилис, сифилис сердечно-сосудистой системы)

Клиника. Клиническая картина многообразна и зависит от локализации очага поражения.

Лабораторные критерии диагноза: положительные РСК с кардиолипиновым антигеном (в количественном варианте) и РМП (в количественном варианте, титры невысокие), РИФ-200, РИФ-абс либо ИФА или РПГА, при возможности РИБТ.

Положительные серологические реакции с ликвором: РСК с кардиолипиновым и трепонемным антигенами, РИФ с цельным ликвором, РИБТ.

Лечение третичного и скрытого позднего сифилиса

Лечение больных третичным сифилисом при наличии сопутствующих специфических поражений внутренних органов проводится по методике, рекомендованной для висцерального сифилиса. При отсутствии сопутствующих висцеральных поражений и при позднем скрытом сифилисе лечение проводится по приведенным ниже методикам.

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 28 дней, затем, после 2-недельного перерыва, проводится второй курс лечения *бензилпенициллина натриевой солью* в аналогичных дозах либо одним из препаратов средней дюрантности. Длительность второго курса — 28 дней.

Методика №2: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 4 часа (6 раз в сутки) в течение 28 дней.

Методика №3: *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 28 дней. После 2-недельного перерыва следует второй курс лечения в тех же дозах длительностью две недели или *прокаин-бензилпенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно в течение 28 дней. После 2-недельного перерыва проводится второй курс длительностью 14 дней.

Методика №4: *цефтриаксон* — по 1,0 г внутримышечно ежедневно в течение 20 дней (20,0).

Лечение позднего висцерального сифилиса

Лечение проводится дерматовенерологом совместно с невропатологом, терапевтом, назначающим сопутствующую терапию.

Рекомендуемые схемы

Методика №1: проводится подготовка антибиотиком широкого спектра действия (*тетрациклином, эритромицином*) по 500 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней.

1-й курс: *бензилпенициллина натриевая соль* — 400 000 ЕД в/м 8 раз в сутки в течение 28 дней. По окончании курса следует 2-недельный перерыв.

2-й курс: *бензилпенициллина натриевая соль* — 400 000 ЕД в/м 8 раз в сутки в течение 28 дней.

Методика №2: проводится подготовка антибиотиком широкого спектра действия (*тетрациклином, эритромицином*) по 500 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней.

1-й курс: *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 28 дней. По окончании курса следует 2-недельный перерыв.

2-й курс: *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 14 дней.

Методика №3: проводится подготовка антибиотиком широкого спектра действия (*тетрациклином, эритромицином*) по 500 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней;

1-й курс: *прокаин-бензилпенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно в течение 28 дней. По окончании курса следует 2-недельный перерыв.

2-й курс: *прокаин-бензилпенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно в течение 14 дней.

Лечение позднего нейросифилиса

Лечение больных поздним нейросифилисом (прогрессивный паралич, спинная сухотка, гумма головного или спинного мозга) проводится по тем же методикам, которые рекомендованы для лечения больных ранним нейросифилисом. Различие состоит в проведении двух курсов лечения вместо одного с последующим ликворологическим контролем через 6 месяцев. При отсутствии санации ликвора проводится еще один курс лечения. Использование преднизолона (60–90 мг в сутки однократно утром) в начале терапии показано больным с прогрессивным параличом, у которых может происходить обострение психотической симптоматики на фоне лечения. В случае гуммозного поражения мозга показано применение преднизолона параллельно с пенициллинотерапией в течение всего первого курса лечения (2 недели), оно улучшает эффект лечения. Лечение преднизолоном может на несколько дней предшествовать началу пенициллинотерапии, что способствует регрессу клинических симптомов заболевания.

Своевременное выявление и адекватное лечение гумм головного и спинного мозга может приводить к полному излечению (необходим контроль ликвора и МРТ). Прогрессивный паралич и спинная сухотка наиболее резистентны к терапии. Как правило, наилучший эффект состоит в отсутствии прогрессирования заболевания.

Принципы лечения больных сифилисом с сопутствующими другими заболеваниями, передаваемыми половым путем

Больным сифилисом следует провести обследование на ВИЧ и по показаниям на другие инфекции, передаваемые половым путем.

При выявлении у больного сифилисом гонореи, хламидиоза или других урогенитальных инфекций их лечение проводят параллельно с лечением сифилиса (дозы антибиотиков не относить в общую суммарную дозу лечения сифилиса).

При выявлении у больного ВИЧ-инфекции (или сифилиса у ВИЧ-инфицированных) лечение проводится в соответствующем специализированом кожно-венерологическом учреждении, после чего больной направляется для дальнейшего контроля в территориальный Центр СПИДа для диспансерного наблюдения по поводу основного заболевания.

При невозможности проведения лечения заболевания в территориальном кожно-венерологическом учреждении лечение проводится в учреждении, где находится больной сифилисом, но под контролем дерматовенеролога территориального КВД.

Лечение сифилиса у беременных и детей

Обследование и лечение больных проводится специалистом-дерматовенерологом.

Методики лечения предназначены также для использования другими специалистами в качестве:

— справочной информации для оценки полноценности лечения, проведенного пациенткам в связи с возможностью передачи инфекции от матери плоду;

— руководства для раннего назначения (по эпидемическим соображениям) лечения детям, родившимся от болевших сифилисом матерей.

В ближайшие 2–3 дня после рождения ребенок должен быть проконсультирован специалистом-дерматовенерологом с целью как можно более раннего установления диагноза, возможной коррекции терапии и определения ее длительности, а также получения дальнейших рекомендаций. В настоящее время в связи с наличием эффективных и краткосрочных методов лечения выявление сифилиса перестало играть роль медицинского показания для прерывания беременности. Решение о сохранении или прерывании беременности принимает женщина. Роль врача состоит в проведении своевременного адекватного лечения и оказании психологической поддержки беременной.

Специфическое, профилактическое и превентивное лечение беременных:

а) лечение при сроке беременности до 18 недель включительно. Проводится так же, как и лечение вне беременности, по одной из вышеприведенных схем в соответствии с диагнозом;

б) специфическое лечение беременных при сроке более 18 недель.

Лечение первичного сифилиса у беременных

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *прокаин-бензилпенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно, всего — 10 инъекций, курс лечения — 10 дней или *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 10 дней.

Методика №2: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 10 дней.

Методика №3: *бензилпенициллина натриевая соль* — 400 тыс. ЕД в/м через каждые 3 часа (8 раз в сутки) в течение 14 дней.

Методика №4: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 4 часа (6 раз в сутки) в течение 10 дней.

Лечение вторичного и раннего скрытого сифилиса у беременных

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *прокаин-бензилпенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно в течение 20 дней или *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 20 дней.

Методика №2: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 25 дней.

Методика №3: *бензилпенициллина натриевая соль* — 400 тыс. ЕД в/м через каждые 3 часа (8 раз в сутки) в течение 28 дней.

Методика №4: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 4 часа (6 раз в сутки) в течение 20 дней.

Профилактическое лечение беременных показано женщинам, получившим специфическое лечение до беременности, у которых к началу беременности не произошла негативация КСР, а также всем женщинам, начавшим лечение во время беременности, независимо от ее срока. Профилактическое лечение обычно проводится, начиная с 20-й недели беременности, при поздно начатом специфическом лечении — непосредственно вслед за ним:

Методика №1: *прокаин-бензилпенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно в течение 10 дней или *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 10 дней.

Методика №2: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 10 дней.

Методика №3: *бензилпенициллина натриевая соль* — 400 тыс. ЕД в/м через каждые 3 часа (8 раз в сутки) в течение 14 дней.

Методика №4: *бензилпенициллина натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 4 часа (6 раз в сутки) в течение 10 дней.

При непереносимости пенициллинов беременным в качестве альтернативной терапии показано применение полусинтетических пенициллинов, цефтриаксона или эритромицина (*см.* «Альтернативные схемы» в вышеприведенных разделах) аналогично лечению первичного сифилиса.

Превентивное лечение беременных проводится по тем же показаниям и методикам, что и лечение вне беременности.

Профилактическое лечение детей проводится:

— при рождении ребенка без проявлений сифилиса от нелеченой матери, больной сифилисом;

— при поздно начатом специфическом лечении матери (с 32-й недели беременности);

— при отсутствии профилактического лечения матери, если оно было показано.

Профилактическое лечение ребенка, рожденного от нелеченой матери, больной сифилисом, проводится по любой из методик, предназначенных для лечения врожденного сифилиса.

Профилактическое лечение ребенка в связи с недостаточным или поздно начатым лечением матери проводится по одной из нижеприведенных методик.

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *бензилпенициллина натриевая соль* — 100 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м, суточная доза делится на 6 инъекций, курс лечения — 10 дней.

Методика №2: *новокаиновая соль пенициллина* — 50000 ЕД на 1 кг массы тела в/м, суточная доза делится на 2 инъекции с интервалом 12 часов в течение 10 дней или *прокаин-бензилпенициллин* — 50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м один раз в сутки в течение 10 дней.

Методика №3*: бензатин бензилпенициллин* — 50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м 2 инъекции с интервалом 7 дней.

Детям с непереносимостью бензилпенициллина нередко удается провести лечение полусинтетическими пенициллинами, сохраняя ту же продолжительность терапии, что и при применении бензилпенициллина с профилактической целью.

Профилактическое лечение *цефтриаксоном* проводят в течение 10 дней в суточной дозе 50–80 мг/кг массы тела, вводимой в/м один раз в сутки.

Специфическое лечение детей, больных ранним врожденным сифилисом, — манифестным и скрытым

А. Лечение при отсутствии патологии в ликворе

Методика №1: *бензилпенициллина натриевая соль* — 100 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м, суточная доза делится на 6 инъекций с интервалом 4 часа в течение 14 дней.

Методика №2: *новокаиновая соль пенициллина* — 50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м, суточная доза делится на 2 инъекции с интервалом 12 часов в течение 14 дней или *прокаин-бензилпенициллин* — 50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м один раз в сутки в течение 14 дней.

Методика №3: у доношенных детей при отсутствии выраженной гипотрофии (при массе тела не менее 2 кг) специфическое лечение может проводиться *бензатин бензилпенициллином* — 50 000 ЕД на 1 кг массы тела, разовая доза делится пополам и вводится в две ягодицы. Курс лечения — 3 инъекции с интервалом 7 дней.

Б. Лечение при патологии в ликворе либо без ликворологического обследования

Лечение может быть проведено *натриевой, новокаиновой солью пенициллина* или *прокаин-бензилпенициллином* по методикам раздела «А».

Не рекомендуется применение дюрантных препаратов пенициллина.

При непереносимости бензилпенициллина следует использовать полусинтетические пенициллины: *оксациллин, ампициллин* в той же суточной дозировке, что и растворимый пенициллин, которую разделяют на 4 в/м инъекции в сутки. Продолжительность лечения та же, что и при применении бензилпенициллина.

Специфическое лечение детей, больных поздним врожденным сифилисом

Рекомендуемые схемы

Методика №1: *бензилпенициллина натриевая соль* — 50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м, делится на 6 инъекций с интервалом 4 часа в течение 28 дней; через 2 недели — повторный курс в течение 14 дней.

Методика №2: *новокаиновая соль бензилпенициллина* — 50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м, суточная доза делится на 2 инъекции с интервалом 12 часов в течение 28 дней или *прокаин-бензилпенициллин* — 50 000 ЕД на 1 кг массы тела в/м один раз в сутки в течение 28 дней; через 2 недели — повторный курс в течение 14 дней.

Лечение приобретенного сифилиса у детей

Лечение детей проводится по методике лечения взрослых в соответствии с диагнозом и исходя из возрастных дозировок антибиотиков. Необходимо учесть, что детям до двух лет противопоказано лечение *бициллинами*, а препараты *тетрациклина* не используют у детей до 8 лет.

Превентивное лечение детей

В лечении используют те же методики и препараты, что и для терапии взрослых, за исключением *бициллинов* и препаратов *тетрациклина* у детей до 8 лет.

Клинико-серологический контроль

Взрослые и *дети*, получившие превентивное лечение после полового или тесного бытового контакта с больными ранними формами сифилиса, подлежат однократному клинико-серологическому обследованию через три месяца после лечения.

Больные первичным серонегативным сифилисом находятся под контролем также в течение 3 месяцев.

Больные ранними формами сифилиса, имевшие до лечения положительные результаты КСР, состоят на клинико-серологическом контроле до полной негативации КСР и затем еще 6 месяцев, в течение которых необходимо провести 2 обследования. Длительность клинико-серологического контроля будет индивидуализированной в зависимости от результатов лечения.

Для *больных поздними формами сифилиса*, у которых КСР после лечения нередко остается положительным, предусмотрен обязательный 3-летний срок клинико-серологического контроля. Решение о снятии с учета или продлении контроля принимается индивидуально. В процессе контрольного наблюдения КСР исследуют один раз в 6 месяцев в течение второго и третьего года. Специфические сероreакции (РИФ, ИФА, РПГА, РИТ) исследуются один раз в год.

Больные нейросифилисом, независимо от стадии, должны находиться под наблюдением в течение 3 лет. Результаты лечения контролируются с помощью серологических исследований сыворотки крови, в сроки, указанные выше, а также обязательным ликворологическим обследованием в динамике. Первый ликворологический контроль следует провести через 6 месяцев после лечения и при отсутствии санации ликвора по уровню цитоза и серологическим показателям необходимо назначить еще один курс лечения (на успех лечения антибиотиками можно рассчитывать только до тех пор, пока сохраняется патология в ликворе). Уровень белка в ликворе изменяется медленнее, чем цитоз и серологические реакции, и иногда требуется до 2 лет для его нормализации. Сохранение повышенного, но снижающегося уровня белка при нормальных показателях цитоза и отрицательных серологических тестах уже не служит показанием для проведения дополнительного курса лечения. Дальнейший контроль состояния спинномозговой жидкости проводится один раз в 6 месяцев в пределах 3 лет наблюдения после установления диагноза. Стойкая нормализация ликвора, даже при сохранении резидуального клинического дефекта, является показанием к снятию с учета.

Лица с серорезистентностью находятся на клинико-серологическом контроле в течение 3 лет.

Дети, родившиеся от матерей, больных сифилисом, *но сами врожденным сифилисом не болевшие*, подлежат клинико-серологическому контролю в течение года независимо от того, получали они профилактическое лечение или нет. Первое клинико-серологическое обследование проводится в возрасте трех месяцев: клинический осмотр педиатра, консультации невропатолога, окулиста, отоларинголога, серологические тесты — КСР, РИТ, РИФ, (РПГА, ИФА). Если в это время результаты указанных реакций отрицательны и клинические исследования не выявили патологии, то обследование повторяют в возрасте года перед снятием с учета. Если в 3-месячном возрасте отмечена позитивность каких-либо серологических тестов, то повторное обследование проводят в возрасте 6-ти, а затем 12-ти месяцев.

Дети, получившие специфическое лечение по поводу раннего врожденного сифилиса, проходят клинико-серологический контроль по тому же принципу, что и взрослые, получившие лечение по поводу ранней формы приобретенного сифилиса, но не менее года.

Детям, получившим лечение по поводу приобретенного сифилиса, клинико-серологический контроль проводят так же, как и взрослым. При возникновении клинического или серологического рецидива больные подлежат обследованию терапевта, невропатолога, окулиста, отоларинголога. Целесообразно провести спинномозговую пункцию. Лечение проводят по методикам, предусмотренным для вторичного и скрытого сифилиса с давностью свыше 6 месяцев.

Серорезистентность и дополнительное лечение

Серорезистентность — сохранение стойкой позитивности КСР (более года) после полноценного лечения по поводу ранних стадий сифилиса. Серорезистентность устанавливается в тех случаях, когда в течение года после окончания терапии результаты РСК с трепонемным и кардиолипиновым антигенами либо результаты МР остаются стойко положительными без тенденции к снижению титра реагинов. В этих случаях назначается дополнительное лечение.

Если через год после полноценного лечения негативация РСК (РМП) не наступила, но отмечается снижение титра реагинов (по меньшей мере в 4 раза) или степени позитивности РСК от резкоположительной до слабоположительной, то эти случаи рассматривают как замедленную негативацию сероreакций и наблюдение продолжают еще 6 месяцев. Если в течение этого периода продолжается снижение позитивности РСК, то наблюдение можно продолжить еще на 6 месяцев. При отсутствии дальнейшего снижения позитивности РСК проводят дополнительное лечение.

Таким образом, дополнительное лечение проводится с учетом динамики КСР в сроки от одного года до двух лет после первого лечения, как правило, однократно. Дополнительное лечение должно проводиться по методикам, обеспечивающим достаточно высокий уровень концентрации антибиотика в организме. Поэтому предпочтительно применение водорастворимого пенициллина или препаратов средней дюрантности.

Методика №1: *бензилпенициллин натриевая соль* — 1 млн ЕД в/м через каждые 6 часов (4 раза в сутки) в течение 28 дней.

Методика №2: *прокаин-бензилпенициллин* — 1,2 млн ЕД в/м ежедневно в течение 20 дней или *новокаиновая соль пенициллина* — 600 000 ЕД в/м 2 раза в день в течение 20 дней.

Методика №3: в исключительных случаях лечение может быть проведено дюрантными препаратами пенициллина по методикам, рекомендованным для вторичного и раннего скрытого сифилиса.

Методика №4: лечение проводят *цефтриаксоном* — по 1,0 г в/м ежедневно в течение 14 дней.

Лечение по поводу серорезистентности у детей проводят аналогично, учитывая при расчете дозы возраст и массу тела ребенка.

Снятие с учета

По окончании клинико-серологического наблюдения проводится полное серологическое (РСК (МРП), РИТ, РИФ, (РПГА, ИФА)) и по показаниям — клиническое обследование пациентов специалистами (терапевтом, неврологом, окулистом, отоларингологом, рентгенологом).

Ликворологическое обследование при снятии с учета показано пациентам, лечившимся по поводу нейросифилиса (или при выявлении патологии ликвора).

При снятии с учета детей, получивших лечение по поводу врожденного сифилиса, рекомендуется консультация педиатра, невролога, окулиста, отоларинголога и постановка РСК (МР), РИТ, РИФ (РПГА, ИФА).

Дети, имевшие патологию в ликворе, должны пройти обязательное ликворологическое обследование.

Критерии излеченности

В качестве критериев излеченности можно учитывать:

— полноценность проведенного лечения и его соответствие инструкциям;

— данные клинического обследования (осмотр кожных покровов и слизистых, при показаниях — состояние внутренних органов и нервной системы);

— результаты лабораторного (серологического, при показаниях — ликворологического) исследования.

К работе в детских учреждениях, предприятиях общественного питания больные сифилисом, получившие стационарное лечение, допускаются после выписки из стационара, а получающие амбулаторное лечение — после регресса клинических симптомов заболевания.

Дети, получающие стационарное или амбулаторное лечение по поводу приобретенного сифилиса, могут посещать детские учреждения после исчезновения клинических проявлений.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Обоснование: высокая частота развития хронических и осложненных форм постгонорейных воспалительных процессов у населения.

Цель: дать четкие рекомендации по диагностике и ведению больных с гонококковой инфекцией.

Исполнитель – врач-дерматовенеролог, врач общей практики.

Клинические стандарты представляют собой формализованное описание минимально необходимого объема медицинской помощи, которая должна быть оказана пациенту с конкретной нозологической формой (заболеванием), синдромом или в конкретной клинической ситуации.

Протокол — официальный документ, в котором фиксируются процессуальные действия, совокупность общепринятых правил, традиций и условностей, соблюдаемых исполнителями.

Рабочая группа: директор РСНПМЦ ДиВ МЗ РУз, д.м.н *Сабиров У.Ю.*; главый врач, к.м.н. *Абидов А.М.*

Модель пациента

***Нозологическая форма*:** гонококковая инфекция.

***Соответствующий код по МКБ–10**:* А 54.

А 54.0 — гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез (включает уретрит, цистит, вульвовагинит, цервицит).

А 54.1 — гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием парауретральных и придаточных желез (включает гонококковый абсцесс больших вестибулярных желез).

А 54.2 — гонококковый пельвиоперитонит и другая гонококковая инфекция мочеполовых органов (включает эпидидимит, орхит, простатит, воспалительные заболевания органов малого таза у женщин).

А 54.3 — гонококковая инфекция глаз (включает конъюнктивит, иридоциклит, гонококковую офтальмию новорожденных).

А 54.4 — гонококковая инфекция костно-мышечной системы (включает артрит, бурсит, остеомиелит, синовит, теносиновит).

А 54.5 — гонококковый фарингит.

А 54.6 — гонококковая инфекция аноректальной области.

А 54.8 — другие гонококковые инфекции (включает абсцесс мозга, эндокардит, менингит, миокардит, перикардит, перитонит, пневмонию, сепсис, поражение кожи).

А 54.9 — гонококковая инфекция неуточненная.

Гонококковая инфекция — инфекционное заболевание человека, вызываемое гонококками — неподвижными грамотрицательными диплококками, имеющими бобовидную форму и не образующими спор. Передается преимущественно половым путем и характеризуется, в основном, поражением слизистых оболочек мочеполовых органов. Также наблюдаются гонококковые поражения слизистой полости рта и прямой кишки, возникающие после орогенитальных или анагенитальных контактов. Источником заражения являются, главным образом, больные хронической гонореей, преимущественно женщины, так как у них хронический процесс протекает в латентной форме, требует более длительного обследования, труднее диагностируется.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гонококковая инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Ежегодно в мире регистрируется около 60 млн случаев этого заболевания.

В России начиная с 2001 года и по настоящее время отмечается снижение заболеваемости гонококковой инфекцией: в 2009 году ее уровень составил 48,1 случаев на 100 тыс. населения. Вместе с тем он значительно превышает показатели заболеваемости стран Европы.

Официальная регистрация гонореи в Узбекистане не отражает существа проблемы, о чем свидетельствует неестественное соотношение числа больных гонореей и сифилисом, которое не соответствует классическому: один случай сифилиса на 6–8 случаев гонореи. Общепринятым является факт, что уровень заболеваемости хламидиозом должен превосходить аналогичные показатели гонореи не менее чем в 5 раз, в то время как официальная статистика свидетельствует о некотором снижении числа зарегистрированных в Узбекистане больных гонореей и увеличении числа больных урогенитальным хламидиозом.

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ

У *мужчин* и *женщин:* половой путь передачи (инфицирование происходит при любых формах половых контактов с больным гонореей).

У детей:

— прохождение через родовые пути больной матери;

— прямой половой контакт;

— бытовой (в исключительных случаях девочки младшего возраста могут инфицироваться при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми).

ПЕРЕЧЕНЬ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТ И УСЛУГ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Изучение анамнестических данных:

— предполагаемый источник инфицирования пациента;

— предполагаемый регион инфицирования;

— время, прошедшее с момента сексуального контакта с предполагаемым источником инфицирования до появления субъективных симптомов;

— число половых партнеров и результаты их обследования;

— данные акушерско-гинекологического, урологического и полового анамнеза;

— наличие ИППП в анамнезе и в настоящее время;

— данные аллергоанамнеза и переносимости лекарственных средств

— наличие соматических заболеваний;

— данные о приеме лекарственных препаратов, в том числе антибактериальных, в течение последних 3 месяцев.

КЛИНИКА

Локализованная гонококковая инфекция

Субъективные симптомы у женщин:

— гнойные или слизисто-гнойные выделения из половых путей;

— зуд/жжение в области наружных половых органов;

— болезненность во время полового акта (диспареуния);

— зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);

— дискомфорт или боль в области нижней части живота.

Более чем у 50 % женщин отмечается субъективно асимптомное течение заболевания.

Объективные симптомы у женщин:

— гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, слизисто-гнойное уретральное отделяемое;

— гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища, слизисто-гнойные или гнойные выделения в заднем и боковых сводах влагалища;

— отечность, гиперемия и эрозии слизистой оболочки шейки матки, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала.

Субъективные симптомы у мужчин:

— гнойные выделения из уретры;

— зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);

— зуд/жжение в области уретры;

— болезненность во время полового акта (диспареуния);

— боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку.

Объективные симптомы у мужчин: гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, гиперемия и инфильтрация губок уретры, слизисто-гнойные или гнойные выделения из уретры

Субъективные симптомы у детей:

— обильные слизисто-гнойные или гнойные выделения из половых путей;

— зуд и/или жжение в области наружных половых органов;

— зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия);

— гиперемия кожных покровов и слизистых оболочек наружных половых органов, внутренней части бедер и перианальной области.

Для детей характерна более выраженная клиническая картина и многоочаговость поражения.

Субъективные симптомы у лиц обоего пола:

— гонококковый проктит при локальном поражении прямой кишки характеризуется зудом, жжением в аноректальной области, незначительными выделениями желтоватого или красноватого цвета, в большинстве наблюдений гонококковый проктит проявляется субъективно асимптомно;

— гонококковый фарингит в основном характеризуется субъективно асимптомным течением, в редких случаях пациенты жалуются на чувство сухости в глотке и боль, усиливающуюся при глотании, на осиплость голоса;

— гонококковая инфекция структур глаза характеризируется резкой болезненностью, слезотечением, отечностью век, светобоязнью, наличием обильного гнойного отделяемого в углах пораженного глаза.

В последнее время гонорея чаще характеризуется субъективно асимптомным течением (особенно у женщин), что способствует позднему обращению больных за медицинской помощью, развитию тяжелых осложнений, связанных с репродуктивным здоровьем, и широким распространением в популяции.

Гонококковая инфекция с системными проявлениями, как правило, сопровождается симптомами общей интоксикации:

— повышением температуры тела;

— общей слабостью и утомляемостью;

— повышением СОЭ при клиническом исследовании крови.

Субъективные симптомы у женщин:

— гонококковый вестибулит: незначительные слизисто-гнойные выделения, болезненность и отечность протоков вестибулярных желез;

— гонококковый сальпингоофорит: боль в области нижней части живота схваткообразного характера, гнойные или слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хроническом течении субъективные проявления менее выражены, отмечается нарушение менструального цикла;

— гонококковый эндометрит: боль в нижней части живота, как правило, тянущего характера, гнойные или слизисто-гнойные выделения из половых путей; при хроническом течении субъективные проявления менее выражены, нередко отмечаются межменструальные скудные кровотечения;

— гонококковый пельвиоперитонит: резкая боль в животе, повышение температуры тела, тошнота, рвота, нарушение дефекации, слабость, тахикардия.

Объективные симптомы у женщин:

— гонококковый вестибулит: гиперемия вокруг наружных отверстий протоков вестибулярных желез; болезненность и отечность протоков при пальпации;

— гонококковый эндометрит: при остром течении процесса определяется болезненная, увеличенная в размерах, матка мягковатой консистенции; при хронизации процесса отмечаются плотная консистенция и ограниченная подвижность матки;

— гонококковый сальпингоофорит: при остром течении процесса определяются увеличенные, резко болезненные маточные трубы и яичники, укорочение сводов влагалища; при хроническом течении отмечаются незначительная болезненность, уплотнение маточных труб;

— гонококковый пельвиоперитонит: резкая болезненность живота при поверхностной пальпации; в нижних отделах определяется напряжение мышц брюшной стенки и положительный симптом раздражения брюшины; бимануальное гинекологическое обследование затруднено из-за резкой болезненности.

Субъективные симптомы у мужчин:

— гонококковый эпидидимит: резкая болезненность в области придатка яичка и паховой области, дизурия, гнойные выделения из мочеиспускательного канала, диспареуния;

— гонококковый эпидидимоорхит: гнойные выделения из мочеиспускательного канала, дизурия, боль в промежности с иррадиацией в область прямой кишки, в нижней части живота, в области мошонки, боль может распространяться на семенной канатик, паховый канал, область поясницы, крестца;

— гонококковый простатит: боль в промежности и в нижней части живота с иррадиацией в область прямой кишки, дизурия.

Объективные симптомы у мужчин:

— гонококковый эпидидимоорхит: при пальпации определяется увеличенный, плотный и болезненный придаток яичка;

— гонококковый простатит: при пальпации определяется болезненная, уплотненная предстательная железа.

Субъективные симптомы у лиц обоего:

— гонококковое поражение парауретральных желез: дизурия, гнойные или слизисто-гнойные выделения из мочеиспускательного канала, диспареуния, болезненность в области выводных протоков желез;

— гонококковый проктит при локализации процесса выше анального отверстия: наблюдаются болезненные тенезмы, болезненность при дефекации, гнойные выделения, нередко с примесью крови, вторичные запоры;

— при диссеминированной гонорее могут развиться эндокардит, перикардит, менингит, артрит, абсцесс мозга, пневмония, перигепатит, перитонит, сепсис, остеомиелит, синовит.

Объективные симптомы у лиц обоего пола:

— поражение парауретральных желез характеризуется наличием плотных болезненных образований величиной с просяное зерно;

— гонококковый проктит при локализации процесса выше анального отверстия характеризуется зудом, жжением в аноректальной области, кровянистыми выделениями при дефекации.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Верификация диагноза гонококковой инфекции базируется на результатах лабораторных исследований: обнаружении N. gonorrhoeae — грамотрицательных диплококков с типичными морфологическими и тинкториальными свойствами с помощью одного из нижеперечисленных методов:

микроскопическое исследование препарата, окрашенного 1%-м раствором метиленового синего и по Граму. Достоинствами данного метода являются быстрота получения результата, простые условия транспортировки биообразцов в лабораторию, низкая стоимость исследования, высокая чувствительность (90–100 %) и специфичность (90–100 %) исследования уретрального отделяемого у мужчин. При этом метод характеризируется субъективностью оценки результатов исследования и низкой чувствительностью (45–64 %) для цервикальных, фарингеальных и ректальных проб и бессимптомной инфекции;

культуральные исследования. У девочек до наступления менархе и женщин в менопаузе диагноз гонореи устанавливается только на основании результатов культурального исследования с определением ферментативных свойств гонококка. Культуральный метод дает возможность провести определение чувствительности гонококка к антибиотикам;

исследование методами амплификации нуклеиновых кислот для идентификации N. gonorrhoeae.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальный диагноз следует проводить с другими урогенитальными заболеваниями, обусловленными патогенными (T. vaginalis, Chlamydia trachomatis, M. genitalium) и условно-патогенными микроорганизмами (грибами рода Candida, уреамикоплазмами, батериальным вагинозом) и вирусами (*см. табл.*).

Клинические параметры	Гонококковая инфекция	Хламидийная инфекция	Урогенитальный трихомоноз	Бактериальный вагиноз	Урогенитальный кандидоз
Выделения из половых путей	Слизисто-гнойные или гнойные без запаха	Слизистые мутные или слизистогнойные без запаха	Серо-желтые, пенистые с неприятным запахом	Гомогенные беловато-серые с неприятным запахом	Белые, творожистые, сливкообразные с кисловатым запахом
Гиперемия слизистых оболочек мочеполового тракта	Часто	Чаще слизистая оболочка шейки матки	Часто	Редко	Часто
Зуд/жжение в области наружных половых органов	Часто	Редко	Часто	Редко	Часто
Дизурия	Часто	Часто	Часто	редко	Редко
Диспареуния	Часто	Часто	Часто	Редко	Часто
РН вагинального экссудата	3,8–4,5	3,8–4,5	Может быть больше 4,5	Больше 4,5	3,0–3,8
Микроскопия	Грамотрицательные диплококки с типичными морфологическими и тинкториальными свойствами	Для верификации диагноза не проводится	Присутствие трихомонады в клиническом материале	Наличие «ключевых» клеток	Грибы Candida с преобладанием мицелия и почкующихся дрожжевых клеток
Культуральное исследование	Гонококки	Хламидии	Трихомонада	Гарднереллы и облигатно-анаэробные виды	Рост колоний Candida в титре более 103 кое/мл

Дифференциальный диагноз гонококкового эпидидимоорхита проводят с водянкой, туберкулезным и сифилитическим эпидидимоорхитом, опухолью органов мошонки, перекрутом ножки яичка.

Дифференциальный диагноз гонококковой инфекции верхних отделов половой системы женщин проводят с внематочной беременностью, эндометриозом, осложненной кистой яичника, заболеваниями органов брюшной полости.

УРОВЕНЬ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СВП

При заполнении соответствующих документов и бланка ВОП врач СВП должен оценить состояние пациента.

Выявление признаков заболевания:

— сбор анамнеза;

— общий осмотр (измерение А/Д, пульса, температуры);

— локальный осмотр;

— предполагаемый источник инфицирования пациента;

— время, прошедшее с момента сексуального контакта с предполагаемым источником инфицирования до появления субъективных симптомов;

— наличие ИППП в анамнезе и в настоящее время;

— бактериоскопические исследования отделяемого из половых путей.

При обращении больного с гонококковой инфекцией врач общей практики осуществляет обследование больного согласно приказу «О мерах по оптимизации оказания дерматовенерологической помощи населению Республики Узбекистан» от 31.03.2010 г. №99 (приложение №13) и Инструкции по введению больных с классическими венерическими заболеваниями (2010 г.).

На врача общей практики возлагается:

— оказание неотложной помощи в виде синдромного метода диагностики лечения согласно Руководству по синдромной диагностике и лечению ИППП, утвержденному приказом МЗ РУз от 04.04.2005 г. №140 и приложению №14 к настоящему приказу;

— обязанность подавать отчет о каждом случае ИППП в территориальный кожно-венерологический диспансер.

После установления диагноза «гонококковая инфекция» больного направляют для специализированной помощи к дерматовенерологу в РМО.

УРОВЕНЬ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РМО

При заполнении соответствующих документов врач должен оценить состояние пациента.

Выявление признаков заболевания:

— сбор анамнеза;

— общий осмотр (измерение А/Д, пульс, температура);

— локальный осмотр;

— предполагаемый источник инфицирования пациента;

— предполагаемый регион инфицирования;

— время, прошедшее с момента сексуального контакта с предполагаемым источником инфицирования до появления субъективных симптомов;

— результаты обследования половых партнеров;

— данные акушерско-гинекологического, урологического и полового анамнеза;

— наличие ИППП в анамнезе и в настоящее время;

— данные аллергоанамнеза и переносимости лекарственных средств;

— наличие соматических заболеваний;

— данные о приеме лекарственных препаратов, в том числе антибактериальных, в течение последних 3 месяцев.

***Клинико-инструментальное исследование*:**

— ОАК, ОАМ;

— диагностика ВИЧ-инфекции;

— скрининговый тест на сифилис;

— микроскопическая идентификация с N. gonorrhoeae и другими возбудителями.

В соответствии с Инструкцией по введению больных с классическими венерическими заболеваниями больному с диагнозом «свежая гонорея» и выявленным источником заражения может быть проведено лечение при наличии постоянной прописки. Пациенты с хроническими и осложненными процессами заболевания должны быть перенаправлены для получения стационарного лечения в областном кожно-венерологическом диспансере.

УРОВЕНЬ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ

На данном этапе после сбора тщательного анамнеза необходимо провести следующие методы исследования:

— общий анализ крови и мочи;

— диагностика ВИЧ-инфекции методом ИФА;

— скрининговые (отборочные) тесты на сифилис (один из следующих: РМП, RPR, РСК, ИФА, ИХА);
— микроскопическая идентификация с N. gonorrhoeae и другими возбудителями;
— культуральное исследование на N. gonorrhoeae с определением чувствительности к антибиотикам и резистентности возбудителя;
— ИФА на урогенитальные ИППП (по показаниям);
— ПЦР исследование на урогенитальные ИППП (по показаниям);
— исследование секрета простаты у мужчин (по показаниям);
— бимануальное влагалищное исследование;
— ректоабдоминальное исследование;
— осмотр женщин при помощи влагалищных зеркал;
— УЗИ внутренних органов;
— уретроскопия (по показаниям);
— кольпоскопия (по показаниям);
— 2-стаканная проба Томпсона.

ПЕРЕЧЕНЬ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТ И УСЛУГ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Показанием к проведению лечения является обнаружение N. gonorrhoeae при микроскопическом и/или культуральном исследованиях, а также выявление гонококковой инфекции у полового партнера. Одновременное лечение половых партнеров является обязательным.

Антибактериальное лечение больному гонореей назначается после установления диагноза, в ряде случаев — по эпидемиологическим показаниям до получения результатов лабораторных исследований с дальнейшим подтверждением диагноза одним из методов.

Основное значение при адекватном лечении гонореи имеют антибиотики, оказывающие бактерицидное и бактериостатическое действие на гонококк. Успех лечения гонококковой инфекции зависит от рационального использования всех существующих методов и средств лечения, антибиотиков, сульфаниламидов продленного действия, специфической и неспецифической иммунотерапии, физиотерапии, местного лечения, соблюдения режима и диеты.

Лечение гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования периуретральных и придаточных желез, гонококкового фарингита, гонококковой инфекции аноректальной области *(свежий, острый процесс до 2 месяцев)*

Рекомендуемые схемы:
цефтриаксон — по 1,0 г в/м каждые 12 часов, на курс — 4 г;
цефотоксим — по 750 мг в/м каждые 12 часов, на курс — 3,0 г.
доксициклин — 100 мг внутрь, на курс — 1,0 г.
Альтернативные схемы:
офлоксацин (таревид) — 400 мг внутрь каждые 12 часов, на курс — 4 г;
азитромицин — 2,0 г внутрь однократно;
цефуроксим — 750 мг в/м каждые 12 часов, на курс — 3,0 г.
При чувствительности к пенициллину:
бензилпенициллина натриевая соль: первая инъекция — 600 000 ед., последующие — по 300 000 ед. с интервалом 4 часа, на курс — 4 800 000 ед.

Лечение гонококковой инфекции нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием периуретральных и придаточных желез, гонококкового пельвиоперитонита и другой гонококковой инфекции мочеполовых органов, гонококковой инфекции костно-мышечной системы, неуточненной гонококковой инфекции *(хронической)*

Рекомендуемые схемы:
цефтриаксон — по 1,0 г в/м или в/в каждые 12 часов, на курс — 10 г;
цефотоксим — 1,0 г в/м каждые 12 часов, на курс — 10 г;
доксициклин — 100 мг внутрь, на курс — 2,0 г.
Альтернативные схемы:
канамицин — 1 млн ед. в/м каждые 12 часов, на курс — 12,0 г;
рокситромицин — 150 мг внутрь каждые 12 часов, на курс — 3,0 г.
азитромицин — 500 мг внутрь, на курс — 3,0 г.
При чувствительности к пенициллину:
бензилпенициллина натриевая соль: первая инъекция — 600 000 ед., последующие — по 300 000 ед. с интервалом 4 часа, на курс — 12–15 млн ед.

Лечение гонококковой инфекции глаз

Рекомендуемые схемы:

цефтриаксон — по 1,0 г в/м или в/в каждые 12 часов, на курс — 10 г;
цефотоксим — 1,0 г в/м каждые 12 часов, на курс — 10 г;
доксициклин — 100мг внутрь, на курс — 2,0 г.

Альтернативные схемы:

канамицин — 1 млн ед. в/м каждые 12 часов, на курс — 12,0 г;
рокситромицин — 150 мг внутрь каждые 12 часов, на курс — 3,0 г;
азитромицин —500 мг внутрь, на курс — 3,0 г.

Лечение офтальмии новорожденных

Диагноз устанавливается на основании выявления типичных гонококков в образцах конъюнктивного экссудата с последующим культуральным исследованием.

Рекомендуемые схемы:

цефтриаксон — 25–50 мг/кг массы тела (не более 125 мг) в/м каждые 12 часов, на курс — 2,0 г;
цефотоксим — 25 мг/кг в/м каждые 12 часов, на курс — 2,0 г;
бензилпенициллина натриевая соль — по 100 000 ед. с интервалом 4 часа, на курс — 6 млн ед.

Для профилактики гонококковой офтальмии новорожденных:

0,25% водный раствор серебра нитрата,
однократно по 2–3 капли в каждый глаз;
0,5–1% эритромициновая глазная мазь однократно.

Лечение беременных

Лечение беременных осуществляется в соответствии с диагнозом на любом сроке гестации. Препараты выбора: пенициллин, макролиды, цефалоспорины. Противопоказаны: тетрациклины, фторхинолоны, аминогликозиды.

Рекомендуемые схемы:

цефтриаксон — по 1,0 г в/м или в/в каждые 12 часов, на курс — 10 г;
цефотоксим — 1,0 г в/м каждые 12 часов, на курс — 10 г;
бензилпенициллина натриевая соль: первая инъекция — 600 000 ед.; последующие — по 400 000, ед. с интервалом 3 часа, на курс — 12–15 млн ед.

Альтернативные схемы:

эритромицин — 500 000 ед. 4 раза в сутки, на курс — 14–16 млн ед.;
рокситромицин —150 мг внутрь каждые 12 часов, на курс — 3,0 г.

Лечение детей при массе тела менее 45 кг

Рекомендуемые схемы:

цефтриаксон — 125 мг в/м каждые 12 часов, на курс — 3,0 г;
бензилпенициллина натриевая соль — по 100 000 ед. с интервалом 4 часа, на курс — 10–12 млн ед.

Альтернативные схемы:

амоксицилин — 250 мг внутрь каждые 6 часов, на курс — 5,0 г;
азитромицин — курсовая доза 30 мг на 1 кг веса 3–5 дней;
цефтриаксон — по 25–50 мг/кг массы тела (не более 125 мг) один раз в сутки в/м или в/в в течение 2–3 дней.

Лечение неонатальной гонококковой инфекции

Рекомендуемые схемы:

цефтриаксон — 25–50 мг на 1 кг массы тела в/м или в/в один раз в сутки в течение 7 дней, при менингите — не менее 10–14 дней;
бензилпенициллина натриевая соль — по 100 000 ед. с интервалом 4 часа, на курс — 6 млн ед.

Альтернативные схемы:

цефотаксим — 25 мг на 1 кг массы тела в/м или в/в каждые 12 часов в течение 7 дней, при менингите — не менее 10–14 дней.

Принципы лечения больных гонореей с сопутствующими инфекциями мочеполового тракта и ВИЧ

При одновременном заболевании сифилисом и гонореей приоритетным является лечение сифилиса. Необходимо помнить, что применяемые при лечении больных гонореей антибиотики обладают большим или меньшим трепонемоцидным действием и при двойной инфекции (гонорея+сифилис) могут удлинять сроки проявления сифилиса и видоизменять клинические симптомы.

Больные гонореей с невыявленными источниками заражения, в случае невозможности установить за ними диспансерное наблюдение, получают превентивное противосифилитическое лечение в соответствии с регламентирующими документами.

Больным гонореей с невыявленными источниками заражения, но имеющим постоянное место жительства и работу, превентивное противосифилитическое лечение не проводится, но осуществляется последующий клинико-серологический контроль (после лечения гонореи) в течение 3 месяцев.

При выявлении сопутствующей хламидийной инфекции, а также при невозможности проведения диагностических мероприятий с целью профилактики сопутствующей хламидийной инфекции все вышеуказанные схемы лечения сопровождаются назначением одного из следующих препаратов:

азитромицин — 1,0 г внутрь, однократно;

доксициклин — по 100 мг каждые 12 часов в течение 10 дней.

При обнаружении ассоциаций гонорейной и трихомонадной инфекции одновременно с антибактериальной терапией следует назначить противопротозойные препараты из группы метронидазола по общепринятым схемам.

При выявлении у больного ВИЧ-инфекции лечение проводится в соответствующем кожно-венерологическом учреждении, после чего больного направляют для дальнейшего контроля в территориальный Центр СПИДа для диспансерного наблюдения по поводу основного заболевания.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ

Выбор препаратов проводится с учетом анамнестических данных (аллергические реакции, индивидуальная непереносимость препаратов, наличие сопутствующих инфекций) и состояния резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам.

При лечении гонококковой инфекции с системными проявлениями парентеральную терапию в течение первых 7 дней рекомендуется проводить в условиях стационара.

Лечение беременных, больных гонореей, осуществляется на любом сроке беременности антибактериальными препаратами с учетом их влияния на плод при участии акушера-гинеколога.

Лечение новорожденных, родившихся от больных гонореей матерей, проводится при участии неонатологов. Рекомендуется проводить профилактическое лечение даже при отсутствии у них гонококковой инфекции.

Лечение гонококковой инфекции у детей с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами назначения для взрослых с учетом противопоказаний.

Патогенетическое, симптоматическое лечение гонорейной инфекции осуществляется профильными специалистами.

ИСХОД МОДЕЛИ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ, ПАРАМЕТРЫ ДОСТИЖЕНИЯ ИСХОДА:

— **э**радикация возбудителя при лабораторных исследованиях;
— снижение или исчезновение клинических симптомов заболевания;
— предотвращение развития осложнений;
— предупреждение инфицирования других лиц;
— по завершении лечения обязательное проведение критерия излеченности.

КРИТЕРИИ ИЗЛЕЧЕННОСТИ ГОНОРЕИ

Излеченность гонореи устанавливается с помощью клинического обследования и бактериологического исследования. Необходимо отметить, что отсутствие выделений и исчезновение гонококков с поверхности слизистой оболочки не всегда свидетельствуют о выздоровлении, так как гонококки могут длительно сохранять жизнеспособность и вирулентность в осумкованных очагах инфекции.

Трудность обнаружения гонококков при бактериоскопическом исследовании выделений привела к применению различных методов провокации, которые основаны на раздражении тканей с целью выделения инфекции из скрытых очагов.

В настоящее время применяются следующие методы провокации:

химическая провокация: *у мужчин* — инстилляция передней уретры 0,5%-ным раствором нитрата серебра; у *женщин* — смазывание уретры и шеечного канала соответственно 1–2%-ным или 2–5%-ным раствором нитрата серебра или раствором Люголя на глицерине;

биологическая провокация: в/м введение гоновакцины в количестве 500 млн микробных тел или пирогенала (начиная с 20 мкг, 3 инъекции по нарастающей);

алиментарная провокация: соленая, острая пища;

термическая провокация: прогревание половых органов индукто-термическим током;

механическая провокация: у *мужчин* — вводят прямой буж в уретру в течение 10 минут или делают переднюю уретроскопию;

физиологическая провокация: у *женщин* — взятие мазков после менструации.

Лучшим является ***комбинированный метод провокации***: *у мужчин* через 24, 48 и 72 часа после провокации берут для бактериоскопического исследования отделяемое уретры, а при отсутствии такового — осадок мочи, соскоб со слизистой уретры, через 48, 72 часа после провокации производят бакпосев на уретральную флору; у *женщин* исследуют мазки из отделяемого всех очагов поражения также через 24, 48, 72 часа. Посев производится при комбинированной провокации с использованием химического воздействия через 48, 72 и 96 часов, а также после менструации.

УСТАНОВЛЕНИЕ ИЗЛЕЧЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У МУЖЧИН

К установлению излеченности у больных, перенесших острый гонорейный уретрит, следует приступить через 7–10 дней после окончания антибактериальной терапии.

В случае отсутствия постгонорейных острых воспалительных явлений со стороны уретры необходимо произвести комбинированную провокацию, после которой через 24, 48, 72 и 96 часов изучают отделяемое уретры, соскоб, нити из мочи на наличие гонококков. При благоприятных клинических и бактериологических результатах необходимо произвести пальпацию простаты и семенных пузырьков и микроскопическое исследование их секрета.

При благоприятных клинико-лабораторных результатах повторное обследование, включая уретроскопию, и серологический контроль на сифилис проводят спустя месяц, после чего снимают с учета.

Половые контакты больным нежелательны до снятия с учета, по поводу чего необходимо провести разъяснительную работу. Если несмотря на стойкое отсутствие гонококков воспалительные явления держатся, следует провести обследование для выяснения причины.

УСТАНОВЛЕНИЕ ИЗЛЕЧЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЖЕНЩИН

К установлению излеченности приступают через 7–10 дней после окончания антибактериальной терапии. После бактериоскопического исследования выделений из уретры, шейки матки и других очагов поражения производят комбинированную провокацию, через 24, 48, 72 и 96 часов исследуют отделяемое из указанных очагов.

При отсутствии гонококков следующее контрольное исследование производят во время ближайшей менструации и по ее окончании повторяют провокацию с исследованием отделяемого через 24, 48, 72 и 96 часов.

Такое обследование проводится в течение двух менструальных периодов, после чего при благоприятных результатах клинического и лабораторного исследований больную снимают с учета.

В течение трех менструальных циклов следует наблюдать женщин с восходящей гонореей и женщин, переболевших гонореей во время беременности.

Критерием излеченности восходящей гонореи являются отсутствие гонококков, нормальный менструальный цикл, отсутствие болей и явных пальпаторных изменений со стороны внутренних половых органов.

УСТАНОВЛЕНИЕ ИЗЛЕЧЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Все девочки дошкольного возраста, посещающие детские дошкольные учреждения, после окончания лечения по поводу гонореи остаются в стационаре в течение 10 дней для установления излеченности, им за это время делают 2 провокации и 2 посева (один раз в неделю), после чего они допускаются в детские учреждения.

Критерием излеченности является нормальная клиническая картина и благоприятные результаты повторных лабораторных исследований отделяемого гениталий после двух провокаций.

Через 24, 48, 72 и 96 часов после провокации берут мазки из уретры, вагины и прямой кишки. В сомнительных случаях, при торпидном и длительном течении заболевания, при повторных рецидивах необходимо производить бактериологические и культуральные исследования, а также удлинять сроки наблюдения до 1,5 месяцев.

Согласно данному клиническому протоколу лечение проводится:

при неосложненных формах гонококковой инфекции — в поликлинике, городской или областной больнице;

при осложненных и хронических формах — в условиях специализированного медицинского учреждения.

КАЛЕНДАРЬ

23 World Congressof Dermatology
Дата проведения: 8–13 июня 2015 г.
г. Ванкувер, Канада
http: // derm2015.org/registration-housing/registration/

Всероссийская научно-практическая конференция по медицинской микробиологии и клинической микологии (17-е Кашкинские чтения)
Дата проведения: 10–12 июня 2015 г.
г. Санкт-Петербург

XIV Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов
Дата проведения: 23–26 июня 2015 г.
г. Москва
www.cnikvi.ru

16-й конгресс Европейского общества дерматологов и психиатров
16th ESDaPCongress
Дата проведения: 25–27 июня 2015 г.
г. Санкт-Петербург, Россия
www.esdap2015.org/en/page/organisation-committee.html

4-й Международная летняя академия практической дерматологии
Дата проведения: 28 июля–1 августа 2015 г.
г. Мюнхен, Германия
http: // www.isa2015.com

3-й Международный конгресс по антивозрастной медицине — Восточная Европа 2015
Дата проведения:18–19 сентября 2015 г.
г. Москва, Центр международной торговли
http: // www.amwc-russia.com/ru/

5th EAAD Congress «United for dermatology»
Дата проведения: 18–20 сентября 2015 г.
г. Рига, Латвия
www.eaad2015riga.org

24-й конгресс EADV
24th EADV Congress
Дата проведения: 7–11 октября 2015 г.
г. Копенгаген, Дания

Anniversary International Conference dedicated to the dates significant for Georgian medical society, 110-years of National Dermatovenereology and 80-years of the National S/R Center of Dermatology and Venereology
Дата проведения: 23–25 октября 2015 г.
г. Тбилиси, Грузия
5 Lubljana Str., Tbilisi 0159, Georgia
mobile: +995 599 507065; phone:. +995 32 2953564
Email: ggaldava@gmail.com
Website: www.gadv.ge, www.ncdv.ge

IX научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»
Дата проведения: 29–30 ноября 2015 г.
г. Санкт-Петербург
тел.: 8–812–380–31–52; 8–812–380–31–53;
ph@peterlink.ru